

Über die Spaltung organischer Disulfide mit nucleophilen Agentien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

vorgelegt von

Johannes Christian Koehler
aus Marienbad Kreis Eger CSSR

Marburg/Lahn 1977



Über die Spaltung organischer Disulfide mit nucleophilen Agentien

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

des

**Fachbereichs Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn**

vorgelegt von

**Johannes Christian Koehler
aus Marienbad Kreis Eger CSSR**

Marburg/Lahn 1977



Vom Fachbereich Pharmazie und Lebensmittelchemie
der Philipps-Universität Marburg/Lahn

als Dissertation angenommen am: 26.4.1977

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 4. 1977

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme

Mitberichterstatter: Prof. Dr. B. Unterhalt

Meiner Mutter

und meiner lieben Frau

Die vorliegende Arbeit entstand am
Institut für Pharmazeutische Chemie
und Lebensmittelchemie der Philipps-
Universität in Marburg/Lahn auf
Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Dr. h. c. H. Böhme

Für seine großzügige Unterstützung
und seinen stets hilfreichen Rat
möchte ich ihm an dieser Stelle
herzlich danken.

Inhaltsverzeichnis

Theoretischer Teil

1.	Einleitung	1
2.	Nomenklatur der Disulfide	3
3.	Bedeutung der Disulfide	4
4.	Eigene Problemstellung	4
5.1	Darstellungen der bearbeiteten unmarkierten Disulfide	5
5.2	Diskussion der Synthese S-35 markierter Disulfide	8
6.	Untersuchungsmöglichkeiten	10
7.	¹ H-NMR-Spektroskopische Untersuchungen	13
7.1.	Symmetrisierung und Asymmetrisierung	15
7.1.1	Benzyl-methyl-disulfid	16
7.1.2	Methyl-phenyl-disulfid	19
7.2	Schlußfolgerungen	24
8.	Flüssigchromatografische Untersuchungen	25
8.1	Beschreibung der Methode	26
8.2	Möglichkeiten und Grenzen der Methode	30
8.3	Gleichgewichtseinstellung von unsymmetrischen Disulfiden in Lösung; mit Hilfe der Hochdruck-flüssigchromatografie beobachtet	34
8.3.1	Gleichgewicht von Disulfiden in Methanol	39
8.3.2	Reaktion von Methyl-phenyl-disulfid mit Natriummethanolat in Methanol	39
8.3.3	Disukussion der Meßwerte	44

8.3.4	Reaktion in Gegenwart von 30fachem Basen- überschuß	51
8.3.5	Symmetrisierung von Methyl-phenyl-disulfid in Methanol in Gegenwart von Hydroxylionen	54
8.3.6	Reaktion von Methyl-phenyl-disulfid in 65- prozentigem wäßrigem Methanol in Gegenwart verschiedener Hydroxylionenkonzentrationen	56
8.4	Reaktion von Benzyl-methyl-disulfid in Methanol in Gegenwart von Basen	58
8.4.1	Beschreibung der Ergebnisse	58
8.4.2	Diskussion der Beobachtungen	62
8.5	Reaktion von Dibenzylidisulfid als Modell- substanz	66
8.5.1	Direkt isolierte Reaktionsprodukte	67
8.5.1.1	Dithiobenzoessäure-benzylester	68
8.5.1.2	Monothiobenzoessäure-O-methylester	70
8.5.1.3	Benzoessäuremethylester	72
8.5.1.4	Benzyl-methyl-sulfid	72
8.5.1.5	Monothiobenzoessäure-S-methylester	75
8.5.1.6	Stilben	76
8.5.1.7	Toluol	76
8.5.1.8	Methanol	77
8.5.2	Indirekt nachgewiesene Reaktionsprodukte	79
8.5.2.1	Dithiobenzoessäure	80
8.5.2.2	Benzylmerkaptan	80
8.5.2.3	Benzaldehyd	81
8.5.2.4	Benzoessäure	81

8.5.3	Struktur der Disulfide	82
8.5.4	Nukleophiler Angriff und möglicher aktiver vierter Übergangszustand	85
8.5.5	α -Eliminierung	95
8.5.5.1	Carbanionbildung	95
8.5.5.2	Folgen der Carbanionbildung	96
8.5.5.3	Carbanion aus Benzylsulfensäure-methylester	97
8.5.5.4	Hinweise auf die Bildung von Thiobenzaldehyd	99
8.5.5.5	Diskussion weiterer Reaktionsprodukte	108
8.5.5.6	Schlußfolgerungen	110
8.6	Reaktion von Dibenzylidisulfid mit anderen symmetrischen Disulfiden in Gegenwart von Natriummethanolat	112
	Zusammenfassung	115
	Literaturverzeichnis	156

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen	119
9. Experimentelle Durchführung der HFC-Messungen	120
9.1 Zubereitung der Proben für kinetische Messungen	120
9.2 Qualitative Auswertung der Flüssigchromatogramme	122
9.3 Quantitative Auswertung	125
9.3.1 Fehlerabschätzung	126
9.3.2 Linearität des Nachweises	127
10. Abschätzung der notwendigen Ausgangsaktivität für Untersuchungen mit markierten Disulfiden	129
10.1 Messung der Radioaktivität der S-35 markierten Disulfide	130
11. Darstellungen der Disulfide und Ausgangsverbindungen	133
11.1 Methylschwefelchlorid	133
11.2 Phenylschwefelchlorid	134
11.3 N-(Benzylthio)-phthalimid	134
11.4 Äthyl-methyl-disulfid	135
11.5 Äthyl-phenyl-disulfid	135
11.6 Benzyl-methyl-disulfid	136
11.7 Benzyl-phenyl-disulfid	137
11.8 Dibenzyldisulfid	138
11.9 Diphenyldisulfid	138
11.10 Methyl-phenyl-disulfid	139
11.11 N-(Methylthio)-phthalimid	140
11.12 S-35 Dimethyldisulfid	141
11.13 Darstellung des Dithiobenzoessäure-benzylesters	142
12. Umesterung des Dithiobenzoessäure-benzylesters zum Monothiobenzoessäure-O-methylester	143
Anhang I und II	149

Theoretischer Teil

1. Einleitung

Die Disulfide sind kristalline Substanzen oder ölige, merkaptanähnlich riechende Flüssigkeiten, die meist farblos bis schwach gelblich gefärbt und lichtbrechend sind.

Ihre einfachste Darstellungsweise ist die Oxidation der entsprechenden Mercaptane, ferner entstehen sie bei der Umsetzung von Alkylhalogeniden mit Natriumdisulfid und aus Alkylthiosulfaten, Alkyl- oder Arylthiocyanaten durch alkalische Hydrolyse. Beim Erhitzen verschiedener organischer Verbindungen mit elementarem Schwefel und bei der Reaktion von elementarem Schwefel mit Ketonen, Aldehyden und Säureamiden entstehen neben Disulfiden auch Mono- und Polysulfide. Sulfensäure-; Sulfinsäure- und Sulfonsäurederivate können zu Disulfiden reduziert werden¹⁾.

Ihr Verhalten gegenüber Reduktions- und Oxidationsmitteln ist unterschiedlich, jedoch sind die meisten Disulfide oxidationsempfindlich.

Im Rahmen der nukleophilen Substitutionen sind Thiol-Disulfid-Austausch und Reaktionen von Disulfiden mit Phosphinen, Hypophosphit- und Phosphitestern eingehend untersucht worden²⁻⁴⁾.

Besonderes Interesse kommt den Spaltungsreaktionen zu, was nicht allein aus der Vielzahl der in diese Richtung gehenden Publikationen hervorgeht:

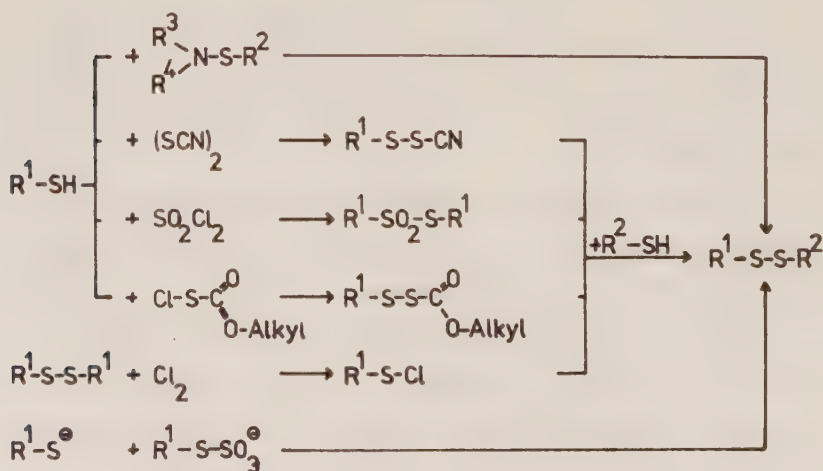
Neben echten homolytischen Spaltungen mit Radikalreagentien ($(C_6H_5)_3CH^5)$, Metalle⁶⁾⁷⁾, nasc. Wasserstoff⁸⁾) und physikalischen Methoden (Photolyse⁹⁾¹⁰⁾ und Thermolyse¹¹⁾¹²⁾) ist nicht auszuschließen¹³⁾, daß auch bei der

Disulfidspaltung mit nukleophilen und elektrophilen Reagentien Radikalreaktionen auftreten können.

Auf dem Gebiet der heterolytischen Spaltungen untersuchten A.J.Parker und N.Kharasch die Spaltung der Disulfidbindung allgemein²⁾ und durch verschiedene Ionen¹⁴⁾. J.P. Danehy et al. befaßten sich vor allem mit der alkalischen Spaltung organischer Disulfide¹³⁾¹⁵⁻¹⁸⁾ und L.Field et al. mit 2-Aminoäthyl-disulfiden¹⁹⁻²³⁾. D.Cavallini et al. untersuchten den Disulfidaustausch durch ionisierende Strahlung²⁴⁾, J.K.Kim und M.C.Caserio befaßten sich mit alkylierten Disulfiden²⁵⁾, A.Tava et al. mit dem Thiol-Disulfid-Austausch²⁶⁾²⁷⁾.

Unsymmetrische Disulfide

Da die allgemeinen Darstellungsmöglichkeiten bereits oben beschrieben wurden, sei hier noch auf die gängigsten Synthesen der unsymmetrischen Vertreter eingegangen:



Literaturnachweise:

I⁽²⁸⁻³³⁾, II⁽³⁴⁾, III⁽³⁵⁻³⁷⁾, IV⁽³⁸⁾, V⁽³⁹⁻⁴⁶⁾, VI⁽⁴⁷⁾

Eine Zusammenfassung von Disulfidsynthesen findet sich bei L.Field⁽³⁴⁾ (10 Ref.), sowie, ausgehend von verschiedenen Sulfenylreagentien⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾, bei J.S.Brois⁽³⁸⁾ (8 Ref.).

2. Nomenklatur der Disulfide

Grundsätzlich stehen für Verbindungen der Art



zwei gleichberechtigte Nomenklaturen zur Verfügung:

Disulfid und Disulfan, wobei letztere meist im Zusammenhang mit anorganischen "Polysulfanen" verwendet wird⁽⁴⁸⁾.

Daneben existieren noch Bezeichnungen wie



2,3-Dithiapentan



1,2-Dithiacyclopentan

Nach K.Dimroth⁽⁴⁹⁾ wird diese a-Nomenklatur meist für cyclische Verbindungen mit Schwefel als Heteroatom benützt.

Im Folgenden wird - soweit möglich - die den Chem. Abstracts entsprechende Disulfidnomenklatur verwendet, wobei die Substituenten an der Disulfidbrücke hier nach dem deutschen Alphabet geordnet sind, also:

$C_2H_5 - S - S - CH_3$	Äthyl-methyl-disulfid
$C_6H_5 - CH_2 - S - S - CH_3$	Benzyl-methyl-disulfid
$C_6H_5 - CH_2 - S - S - C_6H_5$	Benzyl-phenyl-disulfid
$CH_3 - S - S - C_6H_5$	Methyl-phenyl-disulfid

etc.

3. Bedeutung der Disulfide

Die Disulfidverknüpfung zwischen den Polypeptidketten des Insulins, die Bedeutung der Disulfidbindung bei der Denaturierung und Koagulation von Proteinen, die Rolle der α -Liponsäure im Brenztraubensäurecyclus sind nur einige Beispiele für die biochemische Bedeutung der Disulfide. Von großem medizinischen Interesse sind unsymmetrische Disulfide mit Aminomethylgruppen, die Bedeutung als Schutzstoffe gegen ionisierende Strahlung (radioprotective compounds) erlangt haben. In Tierversuchen konnte nämlich gezeigt werden, daß nach einer normalerweise letalen Strahlendosis bei vorheriger Gabe dieser Disulfide eine gewisse Überlebenschance besteht. Nach Z.M.Bacq sind nicht alle Thiole oder Disulfide in der Lage, unsymmetrische Disulfide zu bilden⁵⁰⁾. A.Pihl und L.Eldjarn⁵¹⁾ haben aber gezeigt, daß die Strahlenschutz Eigenschaft mit der Fähigkeit, unsymmetrische Disulfide zu bilden, verknüpft ist⁵²⁾.

4. Eigene Problemstellung

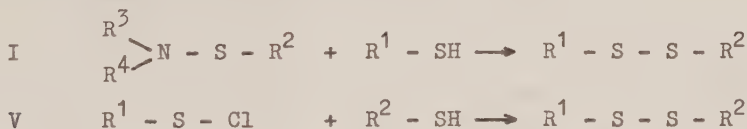
Obwohl die Spaltung von Disulfiden seit vielen Jahren untersucht wird⁵³⁾, sind die dabei ablaufenden Vorgänge bei weitem nicht restlos geklärt.

Trotz der relativ vielen symmetrischen und unsymmetrischen Disulfide, die bisher dargestellt und untersucht worden sind, findet man eigenartigerweise nur wenige Arbeiten,

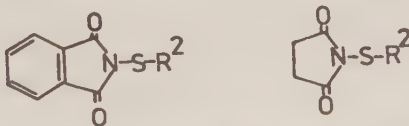
die sich mit dem einfachsten unsymmetrischen Aryl-alkyl-disulfid, dem Methyl-phenyl-disulfid, befassen. Es schien deshalb interessant, neben anderen Homologen gerade an diesem einfachen Modell die Stabilität der Disulfidbindung zu untersuchen und damit einen Einblick in den Mechanismus der verschiedenen Bildungsweisen und Spaltungen zu gewinnen, der sich gegebenenfalls später auf die Vorstellungen der Wirkungsweise von "radioprotective compounds" im Organismus übertragen läßt.

5.1 Darstellungen der bearbeiteten unmarkierten Disulfide

Die in dieser Arbeit verwendeten unsymmetrischen Disulfide wurden aus Gründen, die in Abschnitt 5.2 noch näher diskutiert werden, ausnahmslos nach den oben mit I und V bezeichneten Wegen dargestellt, also:



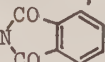
Für Weg I wurde dabei immer N-(Alkyl- oder Arylthio)-phthalimid oder -succinimid ($\text{R}^3 = \text{R}^4$) eingesetzt:



Zur Darstellung einiger symmetrischer Disulfide wurde auch die bewährte Methode der Oxidation der betreffenden Thiolate mit Jod durchgeführt.

Der besseren Übersicht wegen sind die Darstellungen hier tabellarisch zusammengefaßt; die Durchführung der Synthesen ist im experimentellen Teil beschrieben:

Tabelle 1: Disulfidsynthesen

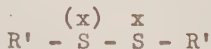
Disulfid	Weg	Reaktionspartner		Lit.
Äthyl-methyl-disulfid $C_2H_5-S-S-CH_3$	V	R-SH C_2H_5-SH	R-S-X CH_3-S-Cl	1) 39) 55)
Äthyl-phenyl-disulfid C_2H_5-S-S- 	V	C_2H_5-SH	 -S-Cl	1) 40) 45) 56)
Benzyl-methyl-disulfid  -CH ₂ -S-S-CH ₃	V	 -CH ₂ -SH	CH_3-S-Cl	38) 39)
Benzyl-phenyl-disulfid  -CH ₂ -S-S- 	V	 -CH ₂ -SH	 -S-Cl	45) 55) 56)
t-Butyl-phenyl-disulfid $(CH_3)_3C-S-S-$ 	V	$(CH_3)_3C-SH$	 -S-Cl	
Dibenzyl-disulfid  -CH ₂ -S-S-CH ₂ - 	I	 -CH ₂ -SH	 -CH ₂ -S-N ^{CO} ₂ - 	43)
Diphenyl-disulfid  -S-S- 	V	 -SH	 -S-Cl	34) 43) 55)

5.2 Diskussion der Synthese S-35 markierter Disulfide

Da die von mir geplante Untersuchung auch die Verwendung von Schwefel-35 als Markierungsisotop einbezieht, sei auf die für die Synthese markierter Verbindungen wichtigen Parameter eingegangen. Es sind dieses

1. Art des Nuklids, mit dem die Verbindung markiert werden soll, also: Halbwertszeit (macht entweder eine schnelle Reaktion notwendig oder erlaubt eine langsame Reaktion) und Strahlungsart (für organische Verbindungen kommen praktisch nur Beta- oder Gammastrahler in Betracht).
2. Reinheit der markierten Verbindung (chemische und radio-nuklidische).
3. Spezifische Aktivität der radioaktiv markierten Verbindung bzw. Isotopenverhältnis im Falle der Markierung mit stabilen Isotopen wie z.B. N-15.
4. Position der Markierung (zur Beobachtung chemischer Vorgänge ist eine definierte Position im Molekül notwendig, eventuell sogar Doppelmarkierung).

Die Markierungsposition, Punkt 4., spielt in dieser Arbeit eine besondere Rolle, denn an markierten Verbindungen der Art

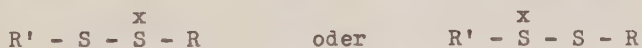


soll die Festigkeit der Polysulfidbrücke und der C-S-Bindung studiert werden, wobei als Reste $R = -CH_3$, und $R' = -C_6H_5$ ins Auge gefaßt sind.

Um eine möglichst hohe spezifische Aktivität zu erreichen, ist es unumgänglich, bei der Darstellung der markierten Disulfide im millimolaren Maßstab zu arbeiten, so daß auch Vorschriften im Halbmikromaßstab nicht zum Erfolg führen. Außerdem treten noch spezielle Probleme auf:

Die unter II - IV) und VI) (siehe Seite 2) beschriebenen Reaktionen scheiden als mögliche Synthesewege aus, da als Zwischenprodukte immer Moleküle mit mehreren Schwefelatomen auftreten; durch Austausch während der Reaktion mit dem zweiten Thiol R^2-SH würde damit ein Unsicherheitsfaktor in den Aufbau des gewünschten definiert markierten Disulfids kommen⁶¹⁾. Zum Problem des Thiol-Disulfid-Austausches vgl. auch A.Fava et al.²⁶⁾²⁷⁾.

Auch über die Wege I (Thiophthalimide, Thiosuccinimide) und V gelang es trotz zahlreicher Variationen der bekannten Arbeitsvorschriften nicht, markierte Verbindungen der Art



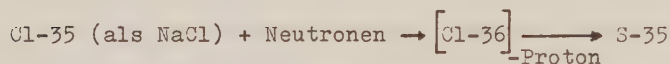
mit hoher spezifischer Aktivität darzustellen. Die geplanten Untersuchungen mit radioaktiven Verbindungen mußten daher auf die Verwendung von S-35 markiertem



beschränkt werden.

Die notwendige spezifische Aktivität (Punkt 3), d.i. die Aktivität in Curie pro Mol (unsymmetrisches Disulfid), richtet sich nach Art und Anzahl der Experimente, die mit dem Disulfid durchgeführt werden sollen. Am Beispiel des Dimethyldisulfids wird diese im experimentellen Teil abgeschätzt.

Zu Punkt 2.: Die chemische Reinheit der Ausgangsprodukte muß als selbstverständlich vorausgesetzt werden. Die radionuklidische Reinheit ist ein Maß für die Anwesenheit anderer - auch isotoper - Radionuklide, neben dem gewünschten Nuklid. Die Wichtigkeit der radionuklidischen Reinheit wird am besten klar, wenn man die Herstellung von Schwefel-35 formuliert:



(kernchemische Formulierung: Cl-35 (n,p) S-35)

Hierbei werden natürlich auch alle im Natriumchlorid vorhandenen Verunreinigungen mitaktiviert, so daß es nach der Bestrahlung unbedingt notwendig ist, den Schwefel-35 von den übrigen Bestrahlungsprodukten sauber abzutrennen⁶⁰⁾.

6. Untersuchungsmöglichkeiten

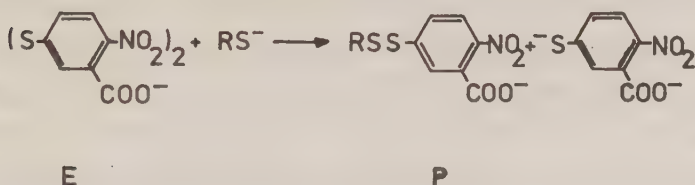
Die Glieder der homologen Reihe der unsymmetrischen Disulfide R-S-S-R' zeigen in ihrem chemischen und analytischen Verhalten sehr große Ähnlichkeiten, so daß die Untersuchung entsprechender Reaktionslösungen, in denen zusätzlich Hydroxyl- bzw. Methylationen, symmetrische Disulfide, Sulfen- und Sulfinssäurederivate, Monosulfide, Thiole, Thiolate und eventuell noch andere Reaktionsprodukte vorliegen können, erhebliche Schwierigkeiten mit sich bringt. Die klassischen Untersuchungsverfahren sind deshalb nur begrenzt anwendbar

und scheiden meist ganz aus, wenn die Reaktionslösung als ganze über einige Zeit erhalten bleiben soll. In der Literatur sind u.a. folgende Möglichkeiten beschrieben:

A) Spektroskopische Methoden:

A.Fava und A.Iliceto²⁶⁾ untersuchten den Thiol-Disulfid-Austausch u.a. an cyclischen Disulfiden, wobei sie sich den Umstand zunutze machten, daß offenkettige Disulfide bei Wellenlängen um 250 nm absorbieren und somit von den (fünftgliedrigen) cyclischen Disulfiden, deren UV-Absorption bei 330 nm liegt, gut zu unterscheiden sind.

J.P.Danehy et al.¹⁵⁾ verwendeten Ellman's Reagenz (E) zur quantitativen Bestimmung der Sulfhydrylgruppen:



und untersuchten auch die alkalische Zersetzung dieser Verbindungen (E und P) durch Messung der UV-Absorption bei fester Wellenlänge.

A.J.Parker und N.Kharasch nennen in ihrem Übersichtsartikel über die S-S-Bindungsspaltung²⁾ diverse photometrische Methoden: (I) A.P.Ryle und F.Sanger⁶²⁾ führten den Disulfidaustausch in wässrigem Milieu durch und stellten nach Extraktion der ätherlöslichen Reaktionsprodukte die Austauschrate durch Beobachtung der Absorption in der wässrigen Phase fest. (II) A.Schöberl und E.Ludwig⁶³⁾ benutzten eine colorimetrische Methode zur Bestimmung von gebildetem Thiol aus

der Reaktion verschiedener Disulfide mit Cyanid- bzw. Sulfitionen. (III) A.J.Parker und N.Kharasch¹⁴⁾ verfolgten die Spaltung nitrosubstituierter aromatischer Disulfide durch Messung der UV-Absorption der gebildeten nitrosubstituierten Merkapptide.

Bei G.Jung und M.Ottad⁶⁴⁾ findet sich eine umfassende Übersicht (145 Ref.) über diverse spektroskopische Methoden zur Untersuchung von Thiolen, Sulfiden und Disulfiden: Photoelektronenspektroskopie (PE ,UV), Röntgenphotoelektronenspektroskopie (ESCA), Schwingungsspektroskopie (IR, Raman) und Kernresonanzspektroskopie (¹H-NMR, ¹³C-NMR, ³³S-NMR).

B) Polarimetrie

A.Fregda⁶⁵⁾, N.A.Rosenthal⁶⁶⁾, T.Bersin und J.Steudel⁶⁷⁾ sowie A.Cohen und H.King⁶⁸⁾ benützten polarimetrische Methoden zur Bestimmung optisch aktiver Disulfide und Thiole.

C) Fällung

A.Fava und G.Reichenbach²⁷⁾ fällten radioaktive Disulfide mit Hg(CN)₂ als Quecksilbermerkapptide (u.a. Diphenyldisulfid als Hg(S-C₆H₅)₂) und bestimmten in den Niederschlägen die Radioaktivität. Ähnlich verfuhr L.Field¹⁹⁾: Er verwendete Lösungsmittel, in denen das entstehende Disulfid unlöslich war, und identifizierte dieses nach Extraktion durch IR-Spektroskopie und Schmelzpunkt.

D) Elektrophorese

L.Eldjahn und A.Pihl⁶⁹⁾ wandten die Papierelektrophorese zur quantitativen Erfassung von Reaktionsprodukten aus dem Thiol-Disulfid-Austausch mit Schwefel-35 markierten Verbindungen an. Eine neue Methode ähnlicher Art stellten

1974 E.Blasius und H.Wagner⁷⁰⁾ vor: Die Radiohochspannungselektrophorese als Hilfsmittel zum Nachweis langkettiger markierter Schwefelverbindungen.

E) Elektrochemische Methoden

H.Möckel⁷¹⁾ setzte die Leitfähigkeitsmessung zur Erfassung der Produkte aus der Reaktion von Disulfiden mit Hydroxylradikalen ein. W.Stricks und I.M.Kolthoff entwickelten titrimetrische⁷²⁾⁷³⁾⁷⁴⁾ und polarographische⁷³⁾⁷⁴⁾⁷⁵⁾ Methoden zur Bestimmung von Thiolen und Disulfiden.

Eine weitere Möglichkeit, die bisher zur Beobachtung der Symmetrisierung der von mir untersuchten unsymmetrischen Disulfide noch nicht angewandt wurde, ist die NMR-Spektroskopie. Hier bleibt die Reaktionslösung völlig unangetastet, jedoch ist die Auswertung der Spektren nicht immer einfach, und die Verwendung von protonenhaltigen Lösungsmitteln und Basen im Überschuß stößt auf Schwierigkeiten.

Die mit Hilfe dieses Verfahrens gewonnenen Erkenntnisse sollen zuerst besprochen werden.

7. ¹H-NMR-Spektroskopische Untersuchungen

Zur Untersuchung einer Symmetrisierung oder Asymmetrisierung der Disulfide war es zunächst notwendig, die chemischen Verschiebungen (gegen TMS) der reinen Verbindungen festzustellen. Es wurden deshalb jeweils von frisch destillierten bzw. umkristallisierten Proben die ¹H-NMR-Spektren aufgenommen. Dabei ergaben sich folgende Werte für die

Lage der Protonenresonanzsignale:

Tabelle 2 ^1H -NMR-Daten (δ)

Disulfid R-S-S-R'		NMR-Signale	
R =	R' =	aromatische H ppm	aliphatische H ppm
CH_3-	CH_3-	-	2,40 S, 6H
CH_3-		7,4 - 7,2 M, 5H	2,21 S, 3H
C_2H_5-	CH_3-	-	2,67 2,36 1,29 Q,2H S,3H T,3H
C_2H_5-		7,14 S,5H	2,58 1,15 Q,2H T,3H
		7,3 - 7,1 M,10 H	-
 - CH_2-	CH_3-	7,15 S,5H	3,73 1,94 S,2H S,3H
 - CH_2-		7,6 - 7,0 M,10 H	3,70 S,2H
 - CH_2-	 - CH_2-	7,1 S,10 H	3,45 S,4H

7.1 Symmetrisierung und Asymmetrisierung

Der manchmal in der Literatur verwendete Ausdruck "mixed disulfides" ⁵⁰⁾¹⁵⁾ ist irreführend und sollte vermieden werden³⁴⁾: Es handelt sich bei unsymmetrischen Disulfiden nicht um äquimolare Mischungen der symmetrischen Produkte, sondern um homogene Verbindungen mit spezifischen Eigenschaften wie beispielsweise Siede- oder Schmelzpunkt, Retentionszeiten bei der Flüssigchromatographie u.a.m.. Deutlich wird dieser Tatbestand auch, wenn man die chemischen Verschiebungen der Protonenresonanzsignale im ¹H-NMR-Spektrum von symmetrischen Disulfiden mit denen der unsymmetrischen Disulfide vergleicht (siehe Tabelle 2).

Damit wird folgendes klar:

Falls sich die unsymmetrischen Disulfide zu den jeweiligen symmetrischen Verbindungen umlagern und sich im Laufe der Zeit ein Gleichgewicht zwischen den drei Komponenten einstellt, so sollte sich dies im NMR-Spektrum durch das Auftreten von neuen Signalen erkennen lassen, wenn man ein und dieselbe Probe über längere Zeit hinweg beobachtet.

Treten keine oder nur in geringem Maße neue Signale auf, so kann eine Aussage über die Stabilität dieser Verbindungen gemacht werden.

Mit folgenden reinen unsymmetrischen bzw. Kombinationen von symmetrischen Disulfiden wurden derartige Messungen durchgeführt:

Äthyl-methyl-disulfid, Äthyl-phenyl-disulfid, Benzyl-methyl-disulfid, Benzyl-phenyl-disulfid und Methyl-phenyl-

disulfid, sowie Mischungen von Dibenzyldisulfid mit Dimethyldisulfid und Diphenyldisulfid mit Dimethyldisulfid.

Dabei erhielt ich folgende Ergebnisse:

7.1.1 Benzyl-methyl-disulfid

Bei Benzyl-methyl-disulfid liegen die Signale der für eine Symmetrisierungsbeobachtung geeigneten Methylen- und Methylprotonen bei 3,72 ppm bzw. 1,94 ppm und lassen sich somit gut von den Signalen der Methylengruppe in Dibenzyl-disulfid (3,45 ppm) bzw. der Methylgruppe in Dimethyldisulfid (2,41 ppm) unterscheiden:

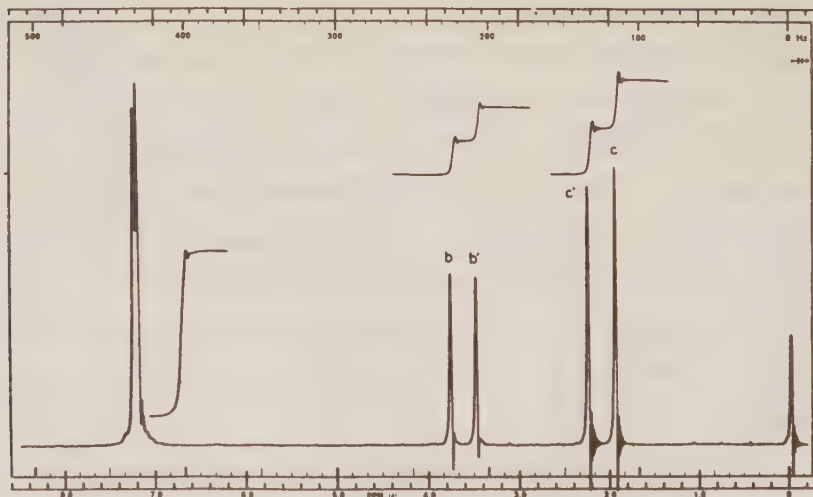
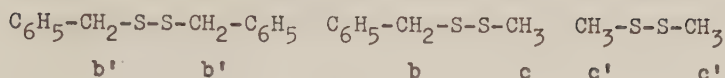


Abb.1: NMR-Spektrum einer Gleichgewichtsmischung von 1 Mol Dibenzyldisulfid, 2 Mol Benzyl-methyl-disulfid und 1 Mol Dimethyldisulfid.

Zuordnung der Signale aus Abb. 1:



An den NMR-Spektren einer äquimolaren Mischung von Di-benzyl-disulfid mit Dimethyldisulfid, sowie von reinem Benzyl-methyl-disulfid konnte aber innerhalb von 150 Tagen keine Veränderung festgestellt werden, so daß aus diesem Befund auf eine beachtliche Stabilität dieser drei Disulfide bei Raumtemperatur und in Abwesenheit von Lösungsmitteln und anderer potentieller Reaktionspartner geschlossen werden kann.

Versuche zur Benzyl-methyl-disulfidspaltung in Gegenwart von Basen

Da die Methanolat- bzw. Methanolprotonen im Bereich der Methylprotonenresonanzsignale von Benzyl-methyl- und Methylphenyl-disulfid auftreten, ist es nicht sinnvoll, eine Symmetrisierung dieser Verbindungen in Gegenwart von Methanolationen oder in methanolischer Kalilauge ^1H -NMR-spektroskopisch untersuchen zu wollen.

Auch zeigten einige Versuche, die in d_4 -Deuteromethanol in Gegenwart von Natriumdeuteromethanolat durchgeführt wurden, daß dann die für den NMR-spektroskopischen Nachweis notwendigen Konzentrationen ungünstig liegen und somit eine basenkatalysierte Symmetrisierung dieser Disulfide auf diese Weise nicht exakt genug untersucht werden kann.

Da andere, protonenfreie und protonenhaltige, sowie Lewis-

basen vorläufig noch ausgeklammert werden sollten und außerdem die Veränderung der Reaktionslösung etwa durch Destillation unerwünscht war, wurde als orientierender Vorversuch ein heterogenes System in Kauf genommen, dessen eine Phase in Tetrachlorkohlenstoff gelöstes Benzyl-methyl-disulfid, die andere festes Kaliumhydroxid war. Der Reaktionsablauf ist dann natürlich nicht mehr kontrollierbar. Aber dadurch, daß sich festes KOH aus der Suspension abscheidet, ist es möglich, ohne Störung durch Protonensignale von Methanol- oder Methanolat- bzw. Hydroxylprotonen ^1H -NMR-Spektren von Benzyl-methyl-disulfid aufzunehmen:

In Tetrachlorkohlenstoff wurde Benzyl-methyl-disulfid gelöst und festes Kaliumhydroxid zugegeben. Die Probe wurde im NMR-Meßröhrchen aufbewahrt und einmal täglich kräftig geschüttelt.

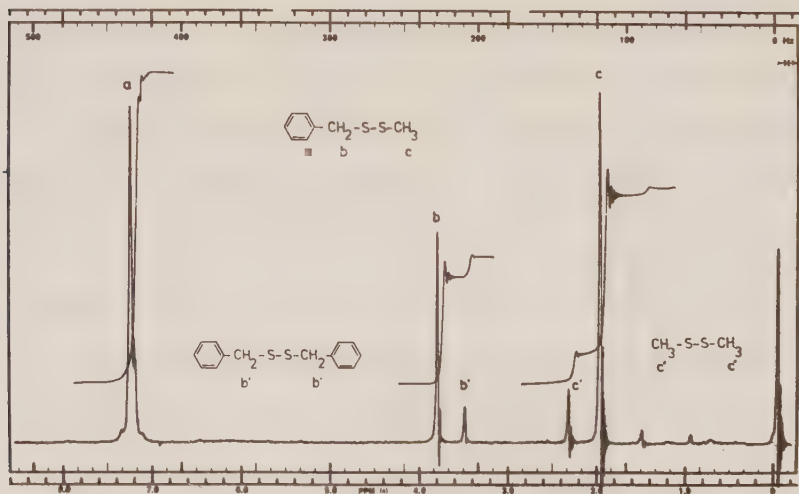


Abb.2: NMR-Spektrum von Benzyl-methyl-disulfid in CCl_4 in Gegenwart von festem KOH. 30 Tage alte Probe.

Durch Anwachsen von zwei Signalen bei 3,52 ppm bzw. 2,35 ppm läßt sich eine Symmetrisierung des Ausgangsproduktes zu Dibenzylidisulfid und Dimethyldisulfid feststellen.

7.1.2 Methyl-phenyl-disulfid

Wie aus Tabelle 2 hervorgeht, sollten sich die Protonenresonanzsignale der Methylgruppen des Dimethyldisulfids (2,41 ppm) bzw. des Methyl-phenyl-disulfids (2,21 ppm) soweit unterscheiden, daß eine Symmetrisierungsbeobachtung möglich wird.

Stellt man jedoch eine Gleichgewichtsmischung der drei Disulfide her: 1 Mol Diphenyldisulfid, 2 Mol Methyl-phenyl-disulfid, 1 Mol Dimethyldisulfid, so zeigt sich, daß sämtliche Signale für Methylprotonen zusammenfallen. Auch die Integrale über den peaks verhalten sich wie 5 : 3 entsprechend $\text{C}_6\text{H}_5\text{-S-S-CH}_3$.

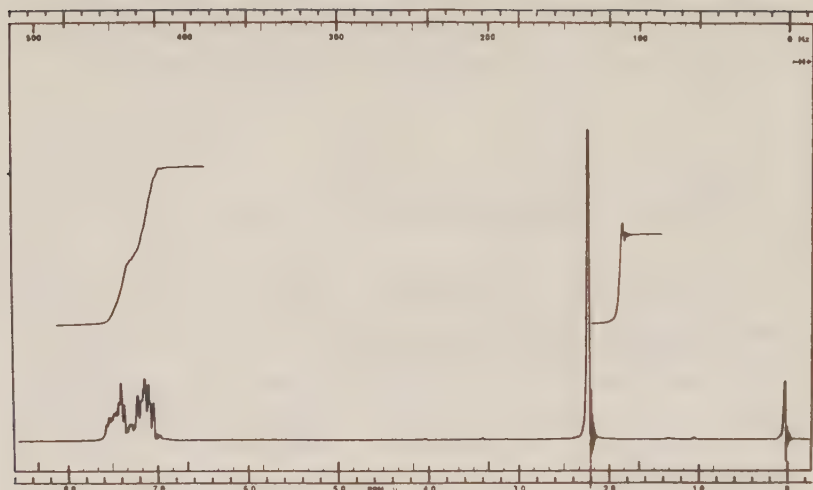


Abb. 3: NMR-Spektrum einer Mischung von Diphenyldisulfid, Methyl-phenyl-disulfid und Dimethyldisulfid im Molverhältnis 1 : 2 : 1

Die naheliegende Vermutung, daß sich beim Mischen der drei Komponenten sofort das unsymmetrische Produkt bildet, konnte aber widerlegt werden:

Unter gleichen Bedingungen wie für das NMR-Spektrum (= identische Probe) wurde nochmals eine Gleichgewichtsmischung im Molverhältnis 1 : 2 : 1 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-S-S-C}_6\text{H}_5$: $\text{C}_6\text{H}_5\text{-S-S-CH}_3$: $\text{CH}_3\text{-S-S-CH}_3$) hergestellt und chromatografisch getrennt⁺).

⁺) in Abschnitt 8 wird die Methode näher beschrieben.

Abb. 4: Chromatogramm einer Mischung von:

Diphenyldisulfid (3),

Methyl-phenyl-disulfid (2) und

Dimethyldisulfid (1)

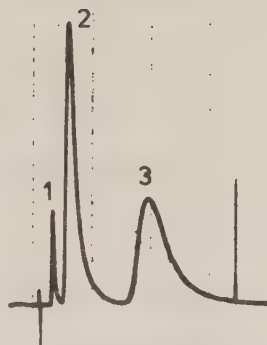
im Molverhältnis 1 : 2 : 1

Elutionsmittel: $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (50:50, v/v),

Fließgeschwindigkeit: 0,95 ml/min.

ODS-Säule, 42°C,

UV-Detektor, 254 nm konstant.



Alle drei Produkte lassen sich also noch, wie zu zeigen sein wird (Seite 36), einwandfrei nebeneinander nachweisen und sofortige Asymmetrisierung, die zu dem oben abgebildeten NMR-Spektrum führen würde, kann somit ausgeschlossen werden.

Daß auch die Integrale über den Signalen für die aromatischen und aliphatischen Protonen das Verhältnis 5 : 3 haben müssen, wenn deren Resonanzen zusammenfallen, läßt sich durch folgende Überlegung erklären:

	aromatisch	aliphatisch
1 Mol $\text{C}_6\text{H}_5\text{-S-S-C}_6\text{H}_5$	10 Protonen	0 Protonen
2 Mol $\text{C}_6\text{H}_5\text{-S-S-CH}_3$	10 Protonen	6 Protonen
1 Mol $\text{CH}_3\text{-S-S-CH}_3$	0 Protonen	6 Protonen

Summe:	20 Protonen	12 Protonen
--------	-------------	-------------

Das entspricht einem Verhältnis von:

$$\frac{\text{aromatische H}}{\text{aliphatische H}} = \frac{20}{12} = \frac{5}{3}$$

Wie ist aber die Verschiebung der Methylprotonen des Dimethyldisulfids um 0,2 ppm nach höherem Feld, also die stärkere Abschirmung zu erklären, wenn erwiesen ist, daß es sich tatsächlich um ein Gemisch der drei Disulfide handelt?

Die oben beschriebene Probe war eine Mischung der drei reinen Disulfide, der (als Lösungsmittel für den TMS-Standard) einige Tropfen Tetrachlorkohlenstoff zugesetzt worden waren. Die Verschiebung könnte also auf einem Konzentrationseffekt beruhen, wobei der Aromat von Diphenyldisulfid bzw. Methyl-phenyl-disulfid die beobachtete Abschirmung verursacht. Ist dies der Fall, so müßte sich (a) der gleiche Verschiebungseffekt zeigen, wenn man die Protonenresonanz des Dimethyldisulfids in Benzol mißt. Ferner sollten (b) zwei Signale für Methylgruppen zu erkennen sein, wenn man eine konzentrierte Mischung von Dimethyldisulfid und Methyl-phenyl-disulfid stark verdünnt:

a) Eine äquimolare Mischung von Dimethyldisulfid und Benzol ergab zwei Signale: 7,27 ppm für Benzol und 2,27 ppm für Dimethyldisulfid (gegenüber 2,41 ppm als Reinsubstanz).

b) Mit zunehmender Verdünnung in Tetrachlorkohlenstoff lassen sich in einer Mischung aus Dimethyldisulfid und Methyl-phenyl-disulfid immer deutlicher zwei getrennte Signale anstelle des ursprünglich einen Signals für die Methylgruppen erkennen.

Durch b) ist der Konzentrationseffekt bewiesen, mit a) konnte gezeigt werden, daß durch Eintauchen der Methylgruppe des Dimethyldisulfids in den Anisotropiekegel des Aromaten eine verstärkte Abschirmung verursacht wird.

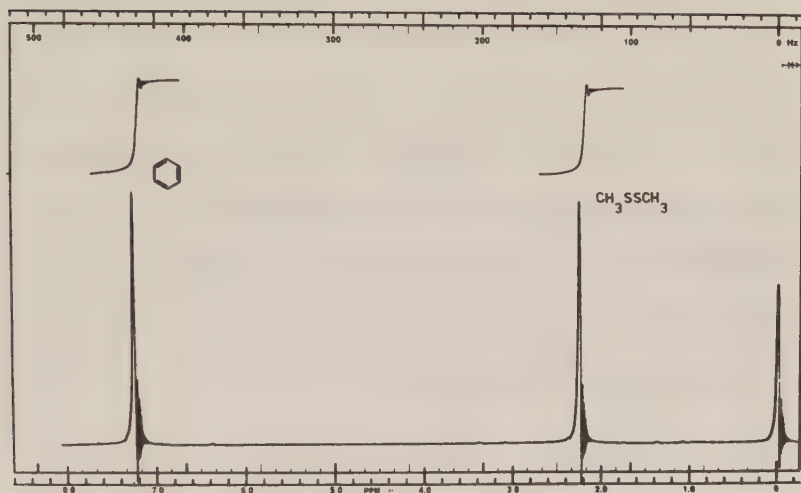


Abb. 5: zu a) Äquimolare Mischung von Dimethyldisulfid und Benzol

Abb. 6: zu b). Mischung von Dimethyldisulfid und Methylphenyl-disulfid in Tetra-chlorkohlenstoff. Von links nach rechts in abnehmender Konzentration.



7.2 Schlußfolgerungen

Der geringe Unterschied in der chemischen Verschiebung der Resonanzsignale einerseits, konzentrationsbedingte Anisotropieeffekte und Störungen durch protonenhaltige Basen andererseits, zeigen, daß der ^1H -NMR-Spektroskopie bei der Untersuchung der Symmetrisierung oder Asymmetrisierung von Disulfiden enge Grenzen gesetzt sind und daß diese Methode nur bei wenigen Vertretern dieser Verbindungsklasse erfolgreich angewendet werden kann.

8. Flüssigchromatografische Untersuchungen

Keine der in Abschnitt 6. angeführten Methoden und, wie oben ausgeführt, auch die ^1H -NMR-Spektroskopie schien mir für die Untersuchung der Symmetrisierung von Methyl-phenyl-disulfid geeignet. Es war wünschenswert, die Reaktionsprodukte qualitativ u n d quantitativ zu erfassen, außerdem sollte die Entnahme kleinster Mengen (ca. 1 % der Lösung) möglich sein und die Reaktionslösung über längere Zeit beobachtet werden.

Von den chromatografischen Methoden schied die Dünnschichtchromatografie aus wegen der schwierigen quantitativen Auswertung, und auch die Gaschromatografie war wegen der für eine Auftrennung notwendigen Temperatur ungeeignet.

Mein Augenmerk richtete sich deshalb auf die Hochdruckflüssigkeits-Chromatografie (künftig HFC abgekürzt). Diese seit etwa 1967 eingeführte Methode ist eine der zahlreichen Varianten, die durch Abwandlung des chromatografischen Grundprozesses erhalten wurden. In ihren Grundzügen unterscheidet sie sich kaum von der bekannten Flüssig-Säulen-Chromatografie. Es ist aber zum besseren Verständnis der erzielten Ergebnisse von Vorteil, zunächst kurz auf die wesentlichsten Merkmale der HFC einzugehen.

8.1 Beschreibung der Methode

Tabelle 3: Arten der Flüssig-Chromatografie

Bezeichnung	Charakterisierung	Stationäre Phase	Mobile Phase
Adsorptions-chromatografie	Adsorption an der Grenzfläche zwischen zwei Phasen	Silikagel Aluminium-oxid Magnesium-silikat Aktivkohle	organische Lösungsmittel, Wasser
Verteilungs-chromatografie	Verteilung durch unterschiedliche Lösungseigenschaften in nicht mischbaren Lösungsmitteln	eine der flüssigen Phasen, am inerten Träger fixiert	mit der stationären Phase nicht mischbare Lösungsmittel
Ionenaustauschchromatografie	Anziehung verschieden geladener funktioneller Gruppen	organische polymere Harze mit kationischen od. anionischen funktionellen Gruppen	(organische Lösungsmittel) Wasser, wäßrige Lösungen von verschiedenem pH
Chromatografie durch sterischen Austausch	Diffusion in Hohlräume in Abhängigkeit von der Molekülgröße	vernetzte Polymere mit Hohlräumen; Gele	organische Lösungsmittel, Wasser

Technologie der stationären Phase in der HPLC

Obwohl die Flüssigchromatografie schon immer bei Trennproblemen große Vorteile brachte, blieb diese Methode dennoch oftmals wegen der langen Analysenzeiten und der manchmal schlechten Trennung wenig attraktiv.

Die bedeutendste Neuerung auf dem Gebiet der HPLC-Verteilungschromatografie war die Entwicklung von Trägermaterialien in Form von winzigen Kügelchen (einige μ) mit kontrollierter Porosität an der Oberfläche. Die äußerste Silikatschicht dieser Kügelchen ist undurchlässig, und in ihren Poren kann die stationäre Phase adsorbiert werden. Um das "Ausbluten" dieser adsorptiv gebundenen stationären Phase zu verhindern, bedient man sich heute der chemisch gebundenen stationären Phase, d.h. diese wird über die chemisch und thermisch weitgehend stabile Si-O-Si-Bindung an den festen inerten Träger (Silikatkügelchen) gebunden. Dies hat den Vorteil, daß praktisch alle Lösungsmittel auch über Raumtemperatur als mobile Phase verwendet werden können.

Durch die geringen Abmessungen des Trägermaterials von 30-60 μ ist die Herstellung dichtgepackter und damit sehr effektiver Chromatographiesäulen möglich. Die mobile Phase muß dann aber auch unter sehr hohem Druck über die Säule gepreßt werden, um eine chromatografische Trennung in angemessener Zeit zu erreichen: Man spricht dann von Hochdruckflüssigkeitschromatografie.

Detektion

Zur Detektion der einzelnen Bestandteile eines chromatografisch aufgetrennten Substanzgemisches können deren verschiedene physikalische und chemische Eigenschaften ausgenutzt werden, wie z.B. Refraktion oder UV-Absorption.

Das von mir für die HPLC-Trennung verwendete Gerät war mit einem UV-Detektor ausgestattet, dessen Funktionsweise hier kurz beschrieben werden soll.

Die Grundelemente eines Photometers sind:

- a) eine optische Zelle, durch die ein Flüssigkeitsstrom fließen kann,
- b) eine monochromatische Lichtquelle,
- c) zwei Detektionseinheiten zur Messung der Lichtintensität, die 1. durch die Meßzelle tritt und die 2. von der Lichtquelle abgestrahlt wird und als Referenz dient,
- d) ein Stromkreis, der die Signale dieser beiden Detektionseinheiten empfängt und sie nach folgender mathematischen Beziehung umformt:

$$A = \log I_a - \log I_r = \log (I_a/I_r),$$

wobei I_a = Signal, proportional der Lichtintensität nach Durchtritt durch die Meßzelle, I_r = Signal, proportional der Lichtintensität der Lichtquelle und A = Absorption,

e) ein Verstärker, der das so umgeformte Signal verstärkt und auf einen Schreiber überträgt.

Durchlaufen nun die aufgetrennten Gemischbestandteile der Reihe nach den Detektor, so kann über ihre substanzspezifische Absorption und die Dauer ihres Durchlaufs gleichzeitig ihre Retentionszeit und ihre Konzentration ermittelt werden. Auf diese Weise ist also eine qualitative und quantitative Analyse von Substanzgemischen möglich.

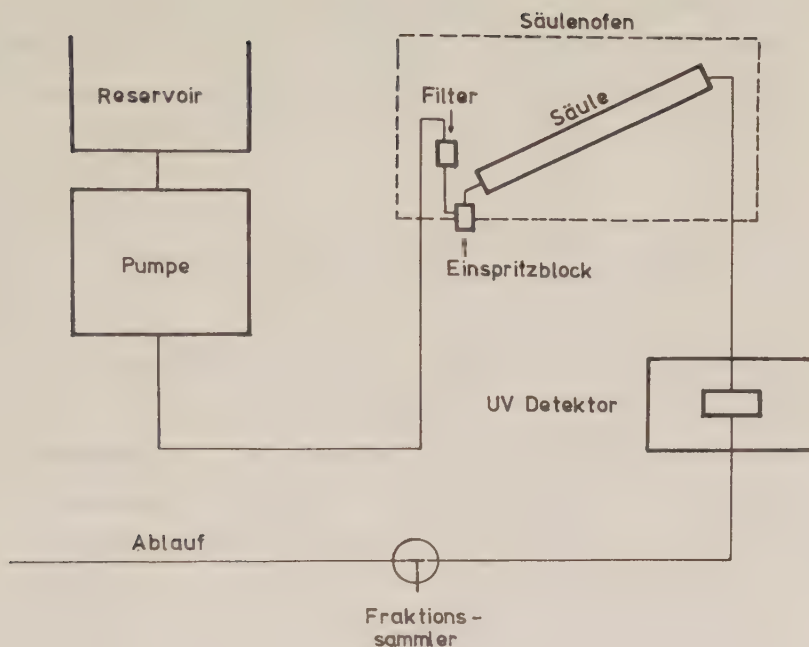


Abb. 7: Schematischer Aufbau eines Hochdruck-Flüssig-Chromatografen.

Aus einem Reservoir wird Elutionsmittel entnommen und von einer Pumpe unter hohem Druck (50 - 100 atm) nach Passieren eines Filters vorbei am Einspritzblock über die Säule gepreßt. Dieser ist nach außen durch ein Gummi- oder PVC-Septum verschlossen, das mit einer Kanüle durchstochen werden kann. Die hier eingespritzte Lösung eines Substanzgemisches wird vom Elutionsmittelstrom mitgerissen und gelangt so auf die Säule, wo der chromatografische Trennvor-

gang abläuft. Das am Ende der Säule - jetzt bei Normaldruck - austretende Eluat durchläuft den Detektor, und die einzelnen Fraktionen können entweder getrennt aufgefangen oder verworfen werden.

8.2 Möglichkeiten und Grenzen der Methode

Obwohl auch dieser Methode (wie allen chromatografischen Methoden) bei komplexer Zusammensetzung der Reaktionslösung gewisse Grenzen gesetzt sind, gelang es mir, die Ausgangsprodukte und einige Reaktionsprodukte ohne nennenswerte Störung des Gesamtsystems zu trennen und teilweise sogar quantitativ zu erfassen.

Von Vorteil schien mir diese Methode auch deshalb, weil die erhaltenen einzelnen Fraktionen ohne weitere chemische Prozesse direkt aufgefangen und bei Verwendung radioaktiver Ausgangssubstanzen sofort auf ihren Gehalt an Radioaktivität untersucht werden können⁷⁶⁻⁸²).

Die Möglichkeiten und Grenzen der Methode sollen zunächst an einigen typischen Beispielen demonstriert werden.

Abb. 7a: Chromatogramm
einer Mischung von vier
verschiedenen Disulfiden

Elutionsmittel:

Methanol/Wasser 50/50

(v/v) 1,1 ml/min

Temperatur: 42°C

UV-Detektor: 254 nm

konst.

peak-Identität:

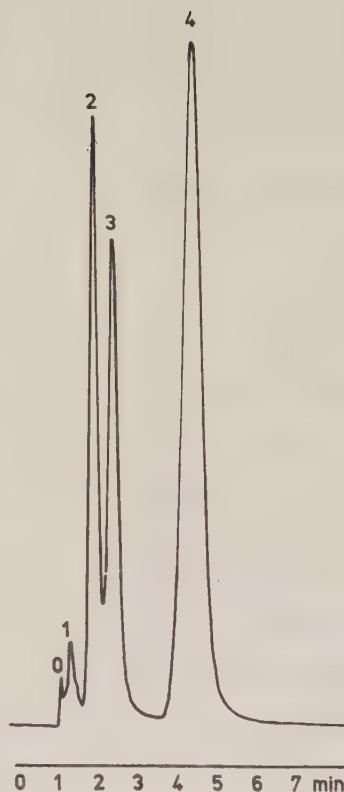
0 = Methanol

1 = Aethyl-methyl-
disulfid

2 = Methyl-phenyl-
disulfid

3 = Äthyl-phenyl-
disulfid

4 = Benzyl-phenyl-
disulfid



Der Verwendung dieses Elutionsmittels sind natürlich
Grenzen gesetzt, was in Abb. 7b sichtbar wird:

Abb.7b : Elutionsmittel:

Methanol/Wasser 50/50

(v/v) 1,1 ml/min

Temperatur: 42°C

UV-Detektor: 254 nm

konst.

peak-Identität:

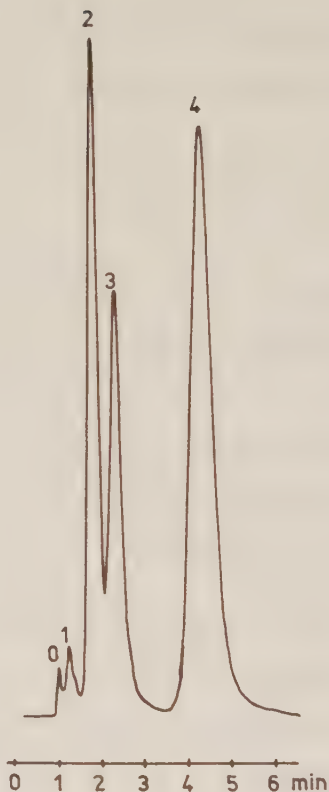
0 = Methanol

1 = Äthyl-methyl-
disulfid

2 = Methyl-phenyl-
disulfid +
Benzyl-methyl-
disulfid

3 = Äthyl-phenyl-
disulfid

4 = Benzyl-phenyl-
disulfid



Benzyl-methyl- und Methyl-phenyl-disulfid werden nicht mehr voneinander getrennt und zusammen als zweite Fraktion eluiert.

Mit dem Elutionsmittel Methanol/Wasser 50 : 50 (v/v) lassen sich bei 25°C auch Polysulfide trennen, wie ich am Beispiel der Benzyl-methyl-polysulfide, $C_6H_5CH_2S_nCH_3$ für $n = 1, 2, 3, 4$ zeigen konnte. Benzyl-methyl-disulfid enthält stets Spuren von Trisulfid und Tetrasulfid.

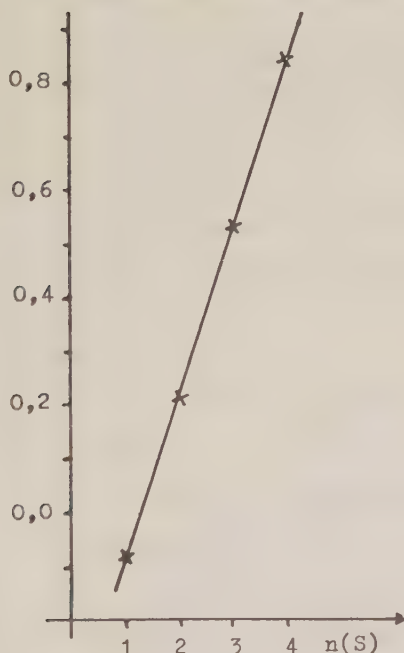


Abb. 7c: Kapazitätsfaktoren gegen die Zahl der S-Atome aufgetragen.

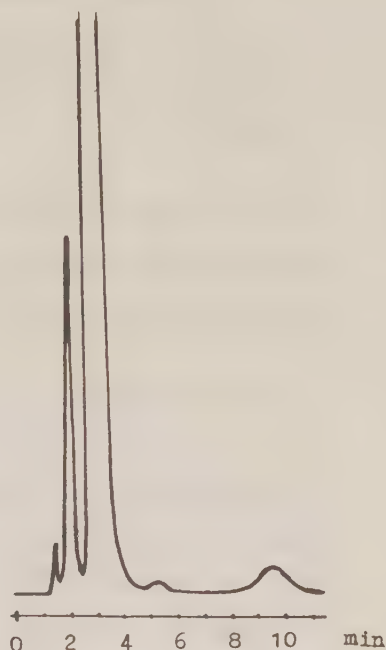


Abb. 7d Benzyl-methyl-sulfid mit Disulfid, das Spuren von Tri- und Tetrasulfid enthält.

Obwohl keine Vergleichssubstanzen vorlagen, kann diese Zuordnung gemacht werden. Nach K.O.Hiller et al.¹²⁵⁾⁺ erhält man nämlich beim Auftragen der log der Kapazitätsfaktoren gegen die Zahl der S-Atome eine Gerade. Dabei ist:

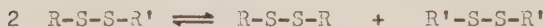
$$k' = \frac{t_r - t_0}{t_0} \quad \left(\begin{array}{l} t_r = \text{Retentionszeit des Disulfids} \\ t_0 = \text{Retentionszeit der mobilen Phase} \end{array} \right)$$

+) Sie befaßten sich mit symmetrischen Disulfiden

8.3 Gleichgewichtseinstellung von unsymmetrischen Disulfiden in Lösung; mit Hilfe der Hochdruckflüssigchromatografie beobachtet

L.Field, von dem zahlreiche Untersuchungen über unsymmetrische Disulfide durchgeführt wurden ¹⁹⁻²³⁾, schreibt¹⁹⁾:

"It is well known that unsymmetrical disulfides disproportionate to equilibrium mixtures of unsymmetrical and symmetrical disulfides.



...

Disproportionation may proceed spontaneously, or may be caused by heat, ultraviolet radiation, alkali or thiolate-ions. The equilibrium may be approached from either direction and, for primary aliphatic disulfides, the ratio $\text{RSSR} : \text{R}'\text{SSR}' : \text{RSSR}'$ approaches the statistical distribution $1 : 1 : 2$."

Welchen Einfluß das Lösungsmittel und verschiedene Basen auf dieses Gleichgewicht haben, soll im Folgenden gezeigt werden.

Als unsymmetrische Disulfide wurden dazu verwendet:

Benzyl-methyl-disulfid, (Kap. 8.4) als ein Dialkyldisulfid mit zwei signifikant unterschiedlichen Alkylgruppen,

Methyl-phenyl-disulfid, (Kap.8.3) als einfachstes Alkyl-aryl-disulfid-Modell.

Die Untersuchungen wurden in den beiden Lösungsmitteln Methanol (p.a., E.Merck, Darmstadt) und Methanol/Wasser (65:35, v/v) mit Hydroxylionen (verschiedene Konzentrationen von Kaliumhydroxid in Methanol) als Basen durchgeführt.

Die experimentelle Durchführung geschah nach folgenden Gesichtspunkten:

1. Reaktionslösungen von jeweils 0,1 mMol unsymmetrischem Disulfid in 5 ml Lösungsmittel (= 0,02 Mol/l) mit den verschiedenen Basen in variierenden Konzentrationen werden hergestellt.
2. Davon werden in Abständen von z.B. 30 Minuten je 5 μ l Proben für die chromatografische Trennung entnommen.
3. Die dabei - wie unter 8.1. beschrieben - auftretenden Signale werden von einem Schreiber aufgezeichnet und gleichzeitig von einem elektronischen Integrator (Autolab System IV) festgehalten (Die Integratorinformation enthält die Retentionszeit und die zugehörige peak-Fläche). Bei Verwendung von radioaktiver Ausgangsverbindung: Gleichzeitig werden die getrennten Fraktionen einzeln aufgefangen und ihre Aktivität gemessen.
4. Die peaks werden entsprechend ihrer Retentionszeit bestimmten Verbindungen zugeordnet und die betreffenden peak-Flächen in Konzentrationen umgerechnet.
5. Durch Auftragen der Konzentrationswerte aus solchen Einzelmessungen gegen die Zeit erhält man einen Überblick über

die Umsetzung der Reaktionsprodukte.

An einem einfachen Beispiel sei eine solche Trennung erläutert.

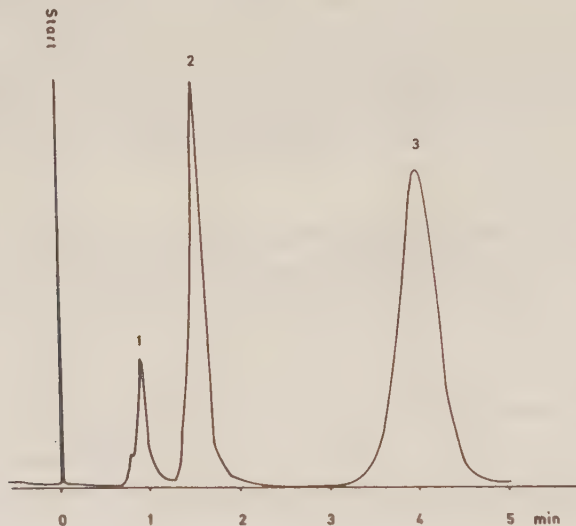


Abb. 8: HPLC-Chromatogramm einer Mischung von Dimethyldisulfid (1) (Schulter = Reaktionsmedium Methanol), Methylphenyl-disulfid (2) und Diphenyldisulfid (3).

Elutionsmittel: Methanol/Wasser (50/50, v/v) 1 ml/min

Säulentemperatur: 42°C

Detektion: UV-Detektor 254 nm konst.

Sind die Retentionszeiten der einzelnen Mischungskomponenten bekannt, so kann ihr Abbau oder ihre Bildung in einer Reaktionsmischung in Abhängigkeit von der Zeit verfolgt werden. In Abb. 9 sind mehrere solche Chromatogramme zusammengefaßt:

Es wurden 0,1 mMol Methyl-phenyl-disulfid und 3 mMol Natriummethylat in 5 ml Methanol p.a. gemischt und davon in Abständen von 30 Minuten je 5 μ l entnommen.

(Reaktionstemp. $42^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$)

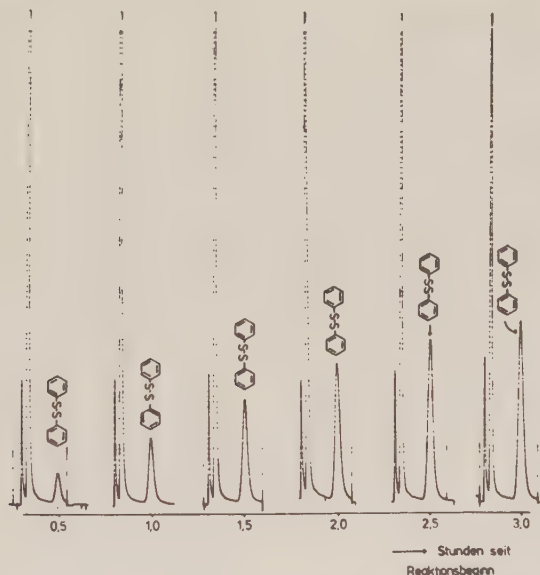


Abb. 9

Die Zunahme an Diphenyldisulfid ist an diesem Beispiel besonders deutlich zu erkennen.

In den Abb. 10 und 11 sind dann für zwei verschiedene Konzentrationen an Methylat die den Flächen entsprechenden Konzentrationen des Ausgangsproduktes und eines Endproduktes gegen die Zeit aufgetragen:

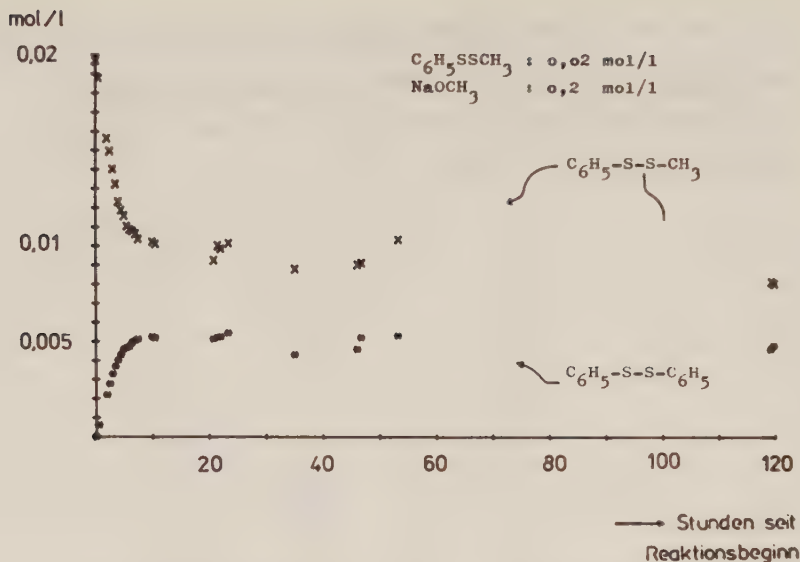


Abb. 10 Symmetrisierung von $\text{C}_6\text{H}_5\text{SSCH}_3$ in Methanol bei $42^\circ\text{C}(\pm 3^\circ)$

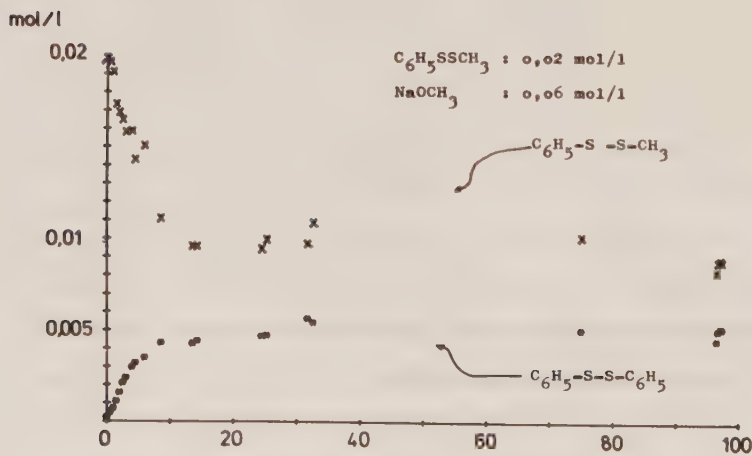


Abb. 11 Symmetrisierung von $\text{C}_6\text{H}_5\text{SSCH}_3$ in Methanol bei $42^\circ\text{C}(\pm 3^\circ)$

Diese Werte werden in Abschnitt 8.3.3 noch näher diskutiert.

8.3.1 Gleichgewicht von Disulfiden in Methanol

Eine Gleichgewichtseinstellung in reinem Methanol konnte während eines Beobachtungszeitraums von 250 Stunden nicht festgestellt werden. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von A.Fava et al.²⁶⁾ und A.J.Parker et al.¹⁴⁾, die u.a. auch Äthyl-phenyl-disulfid in Äthanol, wäßrigem Aceton und anderen Lösungsmitteln unter Bestrahlung mit ultraviolettem Licht von 250 nm auf seine Beständigkeit untersuchten und dabei beachtliche Stabilität der Disulfide feststellten.

Eine Korrektur für basenkatalysierte Symmetrisierungsuntersuchungen in Methanol als Lösungsmittel erübrigt sich also.

8.3.2 Reaktion von Methyl-phenyl-disulfid mit Natrium-methanolat in Methanol

In Gegenwart verschiedener Konzentrationen an Methanolationen in reinem Methanol (1-, 3-, 10-, 30-facher Überschuß) wurde die Gleichgewichtseinstellung verfolgt. Dabei zeigte sich, daß innerhalb von 5 - 50 Stunden, je nach Basenkonzentration, ein Zustand angestrebt wird, in dem auf etwa 2 Mol unsymmetrisches Disulfid je 1 Mol symmetrisches Di-

sulfid anfällt. Allerdings gilt folgende Einschränkung:
Eine exakte Aussage über die Konzentration von Dimethyldisulfid ist aus folgenden Gründen nicht zu machen.

Dimethyldisulfid wird wegen seiner geringen UV-Absorption bei 254 nm etwa 25 mal schwächer nachgewiesen als Diphenyldisulfid bzw. 10 mal schwächer als Methyl-phenyl-disulfid.

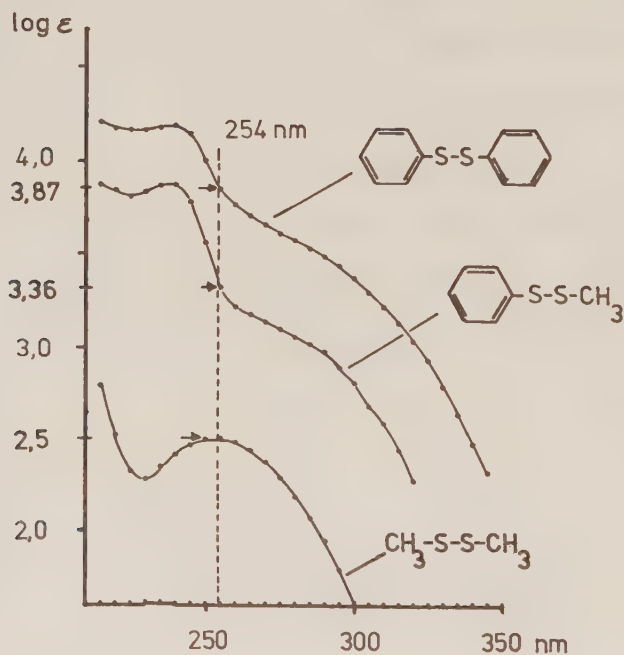


Abb. 12: UV-Absorption von Dimethyldisulfid, Diphenyldisulfid und Methyl-phenyl-disulfid in Methanol. Gestrichelte Linie bei 254 nm = Wellenlänge des UV-Detektors.

Dimethyldisulfid wird außerdem durch das verwendete Elutionsmittel (Methanol/Wasser 50/50, v/v) nicht vollständig vom Lösungsmittel Methanol getrennt, (vgl. Abb. 13).

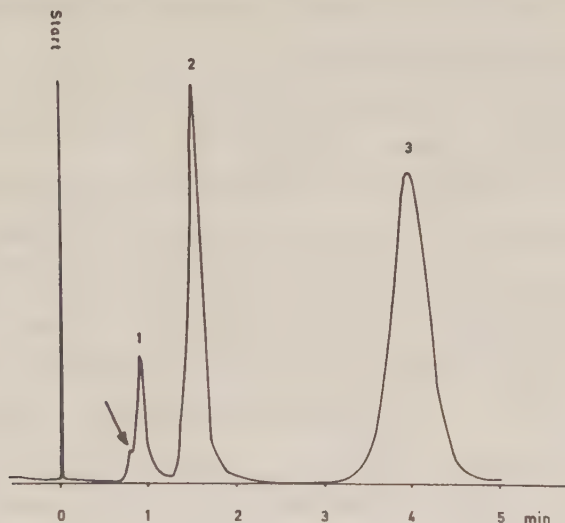


Abb. 13: HFC-Chromatogramm einer Mischung von Dimethyldisulfid (1) (Schulter = Reaktionsmedium Methanol), Methylphenyl-disulfid (2) und Diphenyldisulfid (3).

Aus den erwähnten Gründen wird deutlich, daß ein Chromatogramm einer derart komplexen Reaktionsmischung schwierig zu interpretieren ist und nur für deutlich unterscheidbare peaks eine exakte quantitative Auswertung zuläßt.

Trotzdem sollte aber versucht werden, die vorliegende Reaktion kinetisch soweit zu erfassen, daß mit Hilfe einer Fehlerausgleichsrechnung eine Kurve durch die Meßwerte berechnet werden kann.

Die eleganteste Lösung des Problems schien mir die Anwendung radioaktiv markierter Ausgangsverbindungen zu sein. Dadurch ist im HFC-Eluat sowohl der UV-spektroskopische Nachweis als auch die Messung der Radioaktivität der markierten Verbindungen möglich.

Die Qualität der Aussagen der beiden Meßmethoden sei an einem Beispiel näher erläutert:

Nach der oben beschriebenen Methode wurden einer Reaktionsmischung aus 0,1 mMol Diphenyldisulfid, 0,1 mMol S-35-Dimethyldisulfid und 1 mMol Natriummethanolat in 2,0 ml Methanol in bestimmten Zeitabständen Proben entnommen. Diese wurden chromatografisch getrennt, die einzelnen Fraktionen aufgefangen und deren Radioaktivität gemessen. Beim Auftragen der UV-spektroskopisch bzw. radiometrisch bestimmten Werte von S-35-Dimethyldisulfid gegen die Zeit erhält man folgendes Bild: %

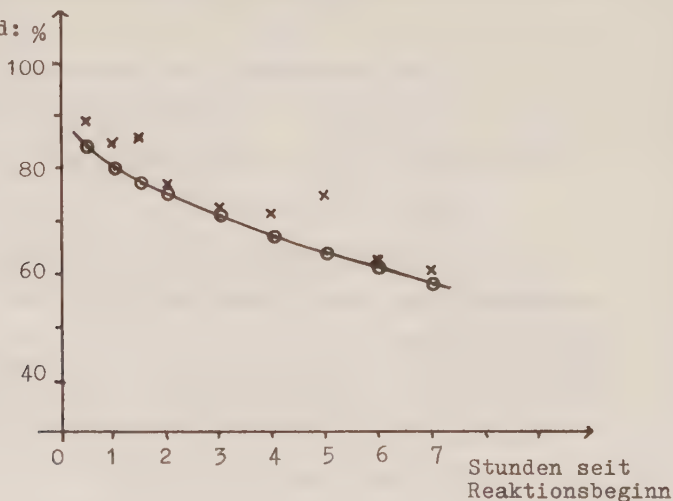


Abb. 14: Abnahme an S-35-Dimethyldisulfid in Gegenwart von äquimolaren Mengen Diphenyldisulfid und 10fachem Überschuß an Na-Methanolat spektroskopisch (x) und radiometrisch (•) gemessen. (Reaktionstemp. 25°C)

Die radiometrisch bestimmte Konzentration von Dimethyldisulfid streut eindeutig weniger als die UV-spektroskopisch erhaltene (vgl. Abb. 14). Diese Werte können jetzt mit den UV-spektroskopisch ermittelten Werten für Diphenyldisulfid verglichen werden. Stellt sich dabei heraus, daß die molare Konzentration von Dimethyldisulfid und von Diphenyldisulfid stets gleich groß ist, dann genügt für weitere Messungen die Bestimmung eines der beiden Disulfide. Dies ist deshalb wünschenswert, weil die Messung des radioaktiven Dimethyldisulfids zwar genau aber auch sehr aufwendig ist (vgl. experimenteller Teil), Diphenyldisulfid hingegen automatisch (siehe Seite 27) und mit hinreichender Genauigkeit bestimmt werden kann.

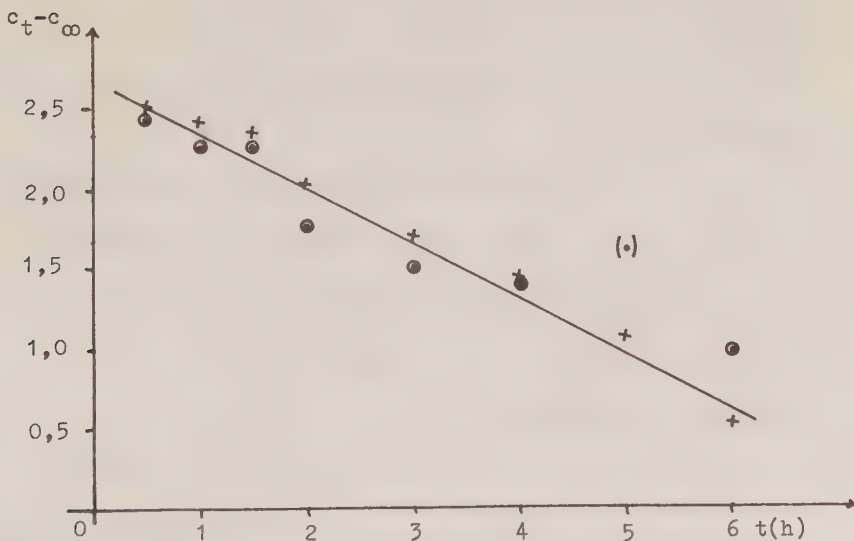


Abb. 15: Umsatz ($c_t - c_\infty$) an Dimethyldisulfid (●) bzw. Diphenyldisulfid (x) in Abhängigkeit von der Zeit.

(Reaktionstemp. 25°C)

Wie aus Abb. 15 zu entnehmen ist, asymmetrisieren also beide symmetrischen Disulfide mit gleicher Geschwindigkeit, außerdem stellt man für beide Disulfide eine Reaktion 0. Ordnung fest. Dies konnte ich auch an weiteren Disulfiden und mit anderen Basenkonzentrationen beobachten.

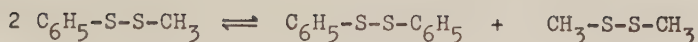
Damit waren die Voraussetzungen für die im folgenden Kapitel durchgeführten Ableitungen geschaffen.

8.3.3 Diskussion der Meßwerte

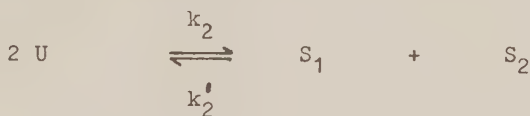
Die Betrachtung der Meßwerte in Abb. 10 und 11 (S. 38) zeigt, daß bei bis zu 10fachem Basenüberschuß in reinem Methanol nur der erste Teil der Kurve deutlich unterschiedlich steil ist und zwar:

1. Je höher die Basenkonzentration ist, umso steiler ist die Kurve anfangs.
2. Nach ca. 30 Stunden (bei 3fachem Basenüberschuß) bzw. 10 Stunden (bei 10fachem Basenüberschuß) ist ein Zustand erreicht, der praktisch ein Gleichgewicht darstellt, d.h. die Konzentrationen der Produkte ändern sich fast nicht mehr. Erst bei 30fachem Basenüberschuß nehmen sie mit verschiedener Geschwindigkeit ab.

Da die unsymmetrischen Disulfide, wie bereits erwähnt (siehe Seite 34), in Lösung einem Gleichgewichtszustand zustreben können, wird versucht, ob sich dies auf den vorliegenden Fall analog übertragen läßt:

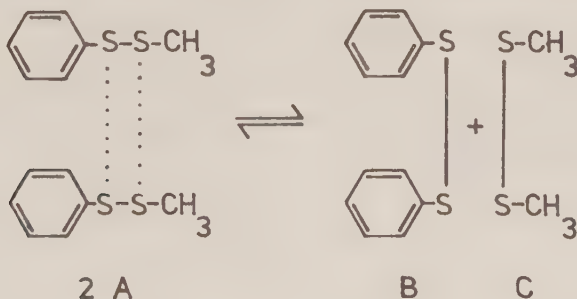


Nimmt man nun in erster Näherung an, daß zwei Mol un-symmetrisches Disulfid (U) mit je einem Mol symmetrischem Disulfid (S) im Gleichgewicht stehen, also:



wobei im zweiten Fall U = Methyl-phenyl-disulfid und $\text{S}_1 = \text{S}_2 = \text{S}$ = Dimethyldisulfid = Diphenyldisulfid ist (also die Konzentration beider Symmetrisierungsprodukte gleich ist).

Diese Formulierung wird vollends klar, wenn man die Symmetrisierung folgendermaßen symbolisiert:



Die zeitliche Veränderung der Konzentrationen an Symmetrisierungsprodukten (S) kann durch folgende Differential-

Gleichung wiedergegeben werden:

$$\frac{dS}{dt} = k_2 [A] [A] - k_2' [B] [C] \quad 1$$

Setzt man nun für $B = C^{+}$, dann folgt:

$$\frac{dS}{dt} = k_2 [A]^2 - k_2' [B]^2 \quad 2$$

Außerdem gilt noch als Gleichgewichtsbedingung:

$$K = \frac{k_2}{k_2'} = \frac{[B_{\infty}] [C_{\infty}]}{[A_{\infty}] [A_{\infty}]} \quad 3$$

was wiederum nach Einsetzen von $B_{\infty} = C_{\infty}^{+}$ in

Gleichung 3 ergibt:

$$K = \frac{k_2}{k_2'} = \frac{[B_{\infty}]^2}{[A_{\infty}]^2} = \frac{(A_0/4)^2}{(A_0/2)^2} = \frac{1}{4} \quad 4$$

$$k_2' = 4 k_2$$

wenn man die Anfangskonzentration von $A = A_0$ setzt und im Gleichgewicht ein Molverhältnis von $A : B : C = 2 : 1 : 1$ annehmen darf⁺⁾ . Außerdem ist die gesamte Menge an gebildeten Symmetrisierungsprodukten gleich der Menge des zerfallenen Ausgangsproduktes, bzw.:

$$[B] + [C] = [A_0] - [A] \quad 5$$

oder wieder mit $B = C$:

$$2 [B] = [A_0] - [A] \quad 6$$

⁺⁾ Im vorangegangenen Kapitel wurde bewiesen, daß diese Vereinfachung gemacht werden darf.

und hieraus:

$$[A] = [A_0] - 2[B] \quad 7$$

Durch die Gleichungen 4 und 7 wird nurmehr auf ein Gleichgewichtsprodukt bezogen, damit wird Gleichung 2 zu:

$$\frac{dB}{dt} = k_2 (A_0 - 2B)^2 - 4 k_2 B^2 \quad 8$$

Man erhält also, wie in Anhang II genau beschrieben wird, folgende Lösungen für die Gleichungen 7 bzw. 8 (vgl. Lit. 84 - 88):

$$B = \frac{A_0}{4} (1 - e^{-4k_2 A_0 t}) \quad \text{und} \quad A = \frac{A_0}{2} (1 + e^{-4k_2 A_0 t}) \quad 9, 10$$

Mit Hilfe eines BASIC-Programmes (Anhang II) wurden die diesen Gleichungen entsprechenden Kurven berechnet und durch Bildung der kleinsten Fehlerquadratsummen mit den Meßergebnissen der k_2 -Wert ermittelt, der am besten den Verlauf der beiden Kurven (Zerfall von $C_6H_5SSCH_3$ und Bildung von $C_6H_5SSC_6H_5$) von jeweils einer Meßreihe wiedergibt.

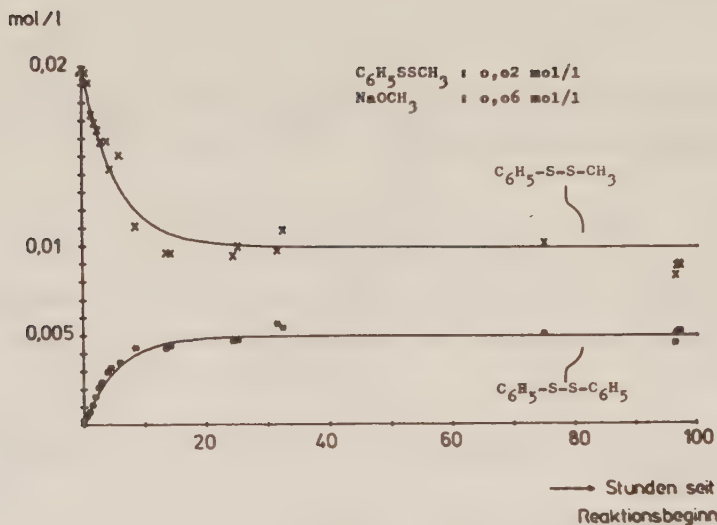


Abb.16 Symmetrisierung von $\text{C}_6\text{H}_5\text{SSCH}_3$ in Methanol bei $42^\circ\text{C}(\pm 3^\circ)$

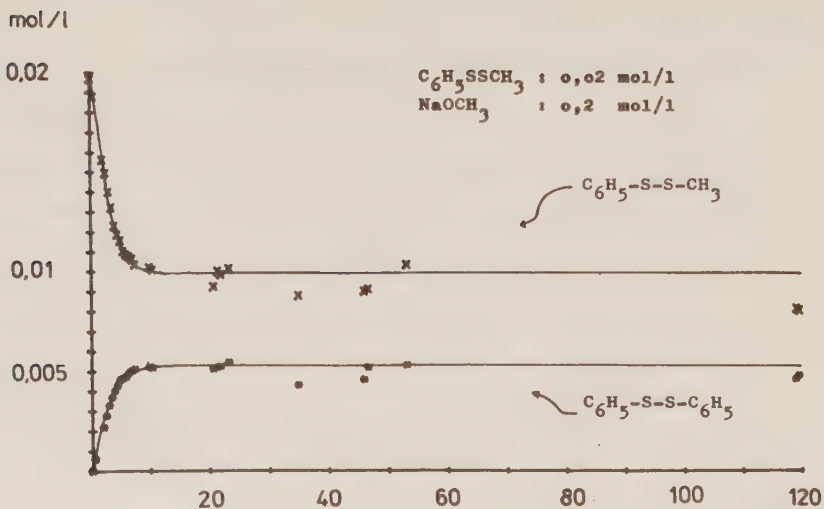


Abb.17 Symmetrisierung von $\text{C}_6\text{H}_5\text{SSCH}_3$ in Methanol bei $42^\circ\text{C}(\pm 3^\circ)$

→ Stunden seit Reaktionsbeginn

Die in Abb. 16 und 17 wiedergegebenen Kurven wurden mit den Konstanten k_2 der folgenden Tabelle gezeichnet.

Tabelle 4:

k_2 -Werte für die Symmetrisierung von Methyl-phenyl-disulfid (0,02 Mol/l) durch Methylationen bei 42°C in Methanol.

CH ₃ O ⁻ -Konz. Mol/l	k ₂ -Wert	
	l. Mol ⁻¹ h ⁻¹	l. Mol ⁻¹ sec ⁻¹ +)
0,06	2,3	6,4 · 10 ⁻⁴
0,2	5,1	14 · 10 ⁻⁴

+) l-Mol-sec-Angaben sind in der Kinetik üblich.

Die Gleichgewichtseinstellung muß aber auch erfolgen, wenn man von den beiden symmetrischen Produkten ausgeht und diese asymmetrisieren läßt. Für diesen Fall lassen sich - wie in Anhang II gezeigt ist - ebenfalls zwei Gleichungen ableiten, die die Konzentrationen der symmetrischen bzw. des asymmetrischen Disulfids wiedergeben. Sie lauten:

$$A = B_0 (1 - e^{-4k_2 B_0 t}) \quad \text{und} \quad B = \frac{B_0}{2} (1 + e^{-4k_2 B_0 t}) \quad 9a, 10a$$

mit A = Konzentration von Methyl-phenyl-disulfid, B = Konzentration von Diphenyldisulfid und B₀ als dessen Anfangskonzentration.

Für die Reaktion von Dimethyldisulfid (0,05 Mol/l) mit Diphenyldisulfid (0,05 Mol/l) zu Methyl-phenyl-disulfid in Methanol/Methanolat (0,5 Mol/l) - diesmal bei 25°C - wurde wieder mit Hilfe einer Fehlerausgleichsrechnung ein

k_2 -Wert berechnet, der am besten den Verlauf der gemessenen Werte wiedergibt. Die nach den oben angeführten Gleichungen 9a und 10a mit $k_2 = 2,68 \cdot 10^{-4}$ l/Mol·sec berechneten Kurven und die gemessenen Konzentrationen sind in Abb. 18 gezeigt.

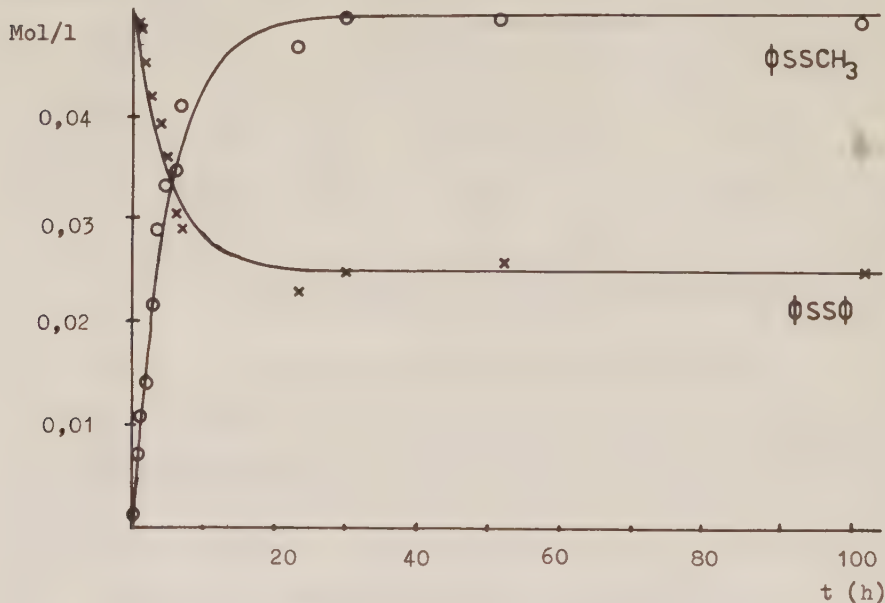


Abb. 18 : Asymmetrisierung von Dimethyldisulfid und Diphenyldisulfid zu Methyl-phenyl-disulfid in Methanol in Gegenwart von 10-fachem Überschuß an Methanolat, gemessen bei 25°C.

8.3.4 Reaktion in Gegenwart von 30fachen Basenüberschuß

mol/l

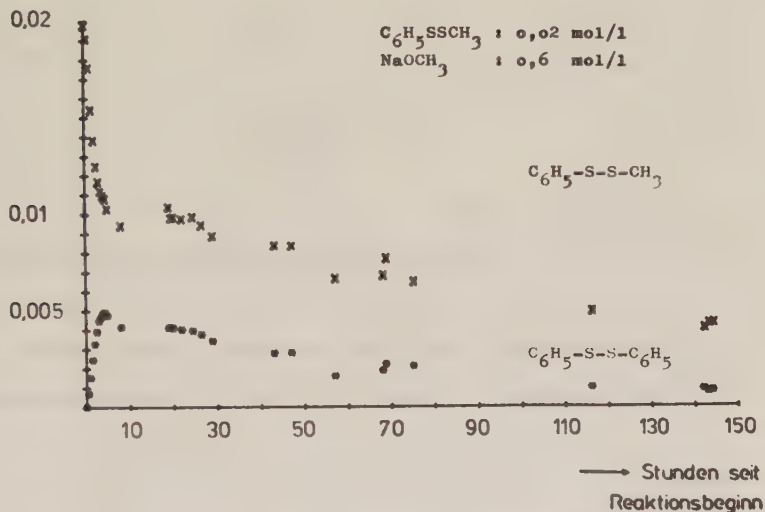
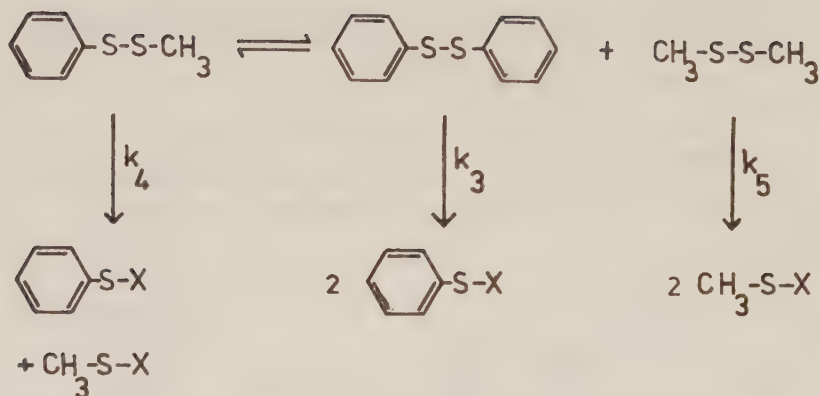


Abb. 19: Konzentrationen von Methyl-phenyl-disulfid und dem daraus entstehenden Diphenyldisulfid in Abhängigkeit von der Zeit, und zwar für 30fachen Basenüberschuß ($42^\circ\text{C} \pm 3^\circ$)

Trotz zahlreicher Versuche hat sich gezeigt, daß eine eingehende mathematische Erfassung des gesamten Reaktionsvorganges nicht mehr möglich ist.

1. Das angewendete System (Elutionsmittel, Temperatur, Fließgeschwindigkeit etc.) ist hierbei nicht mehr in der Lage, das allzu komplexe Reaktionsgemisch soweit aufzutrennen, daß eine quantitative Auswertung aller Produkte möglich wird. Einer der möglichen Reaktionswege wäre:



R-S-X = unbekannte Reaktionsprodukte

Die große Ähnlichkeit in den Retentionszeiten der Produkte R-S-X mit denen der Gleichgewichtsreaktionsprodukte führt zu Chromatogrammen, in denen durch teilweise Überlagerung der Signale eine exakte Auswertung erschwert ist.

2. Die geschlossene mathematische Formulierung des oben beschriebenen chemischen Vorganges ist schon deshalb nicht mehr möglich, da in den hier geltenden Differentialgleichungen voneinander abhängige Variable auftreten.

Solche Gleichungssysteme mathematisch zu lösen, stößt auf Schwierigkeiten.

Wenn für die Konzentrationen von Methyl-phenyl-disulfid = A, Diphenyldisulfid = B und Dimethyldisulfid = C gesetzt werden, dann gilt für die Symmetrisierung und den Zerfall von Methyl-phenyl-disulfid (A)

$$\frac{dA}{dt} = -k_2 A^2 + k_2' BC - k_4 A$$

Die Bildung von Diphenyldisulfid (B) in der Gleichgewichtsreaktion und sein Zerfall kann durch

$$\frac{dB}{dt} = k_2 A - k_2' B - k_3 B$$

beschrieben werden, analoges gilt für Dimethyldisulfid (C)

$$\frac{dC}{dt} = k_2 A - k_2' C - k_5 C$$

In solchen Fällen kann man durch "Schrittweise-Integration" eine Näherungslösung erhalten, mit der sich dann - wie oben - eine Fehlerausgleichsrechnung durchführen läßt (vgl. hierzu auch Anhang II). Dabei wurde mit folgenden k-Werten die optimale Kurve durch die Meßpunkte berechnet (Abb. 20)

$$\begin{array}{ll} k_2 = 13 \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{h}^{-1} & k_3 = 0,013 \text{ h}^{-1} \\ k_2' = 52 \text{ l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{h}^{-1} & k_4 = 0,001 \text{ h}^{-1} \\ & k_5 = 0,005 \text{ h}^{-1} \end{array}$$

Ein Vergleich mit den in Tabelle 4 wiedergegebenen Konstanten zeigt die ausgezeichnete Übereinstimmung.

mol/l

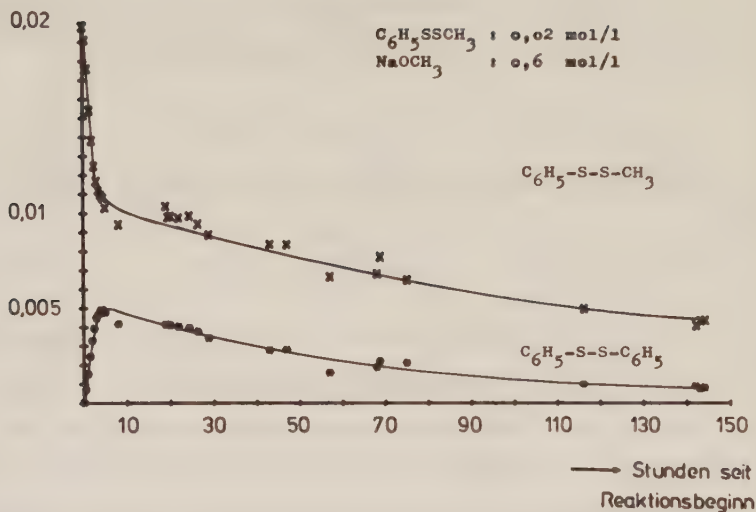


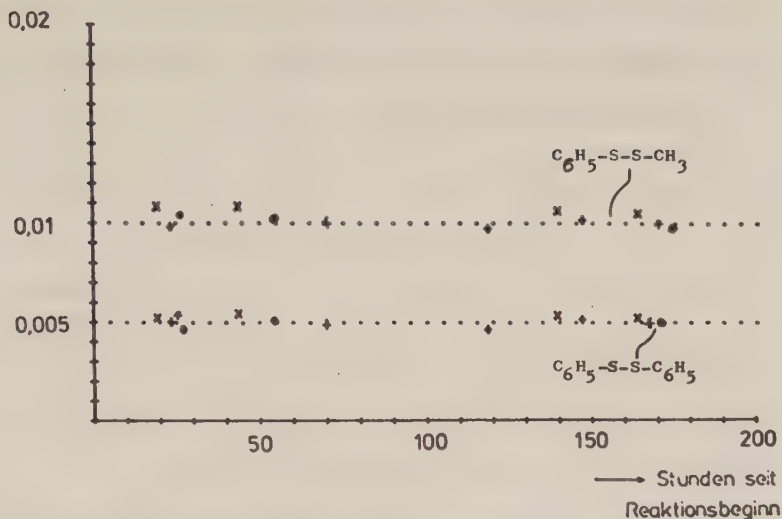
Abb. 20: Bildung bzw. Zerfall von Methyl-phenyl-disulfid und Diphenyldisulfid in reinem Methanol bei 30fachem Überschuß an Methanolationen (Reaktionstemp. $42^\circ\text{C} \pm 3^\circ$)

8.3.5 Symmetrisierung von Methyl-phenyl-disulfid in Methanol in Gegenwart von Hydroxylionen

In Abb. 21 sind sämtliche Meßergebnisse aus den Reaktionen von Methyl-phenyl-disulfid in Gegenwart verschiedener Hydroxylionenkonzentrationen wiedergegeben.

Reaktionstemperatur in allen Fällen $42^\circ\text{C} (\pm 3^\circ)$

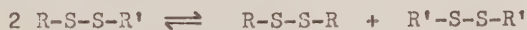
mol/l



Lösungsmittel: Methanol

Abb. 21: OH^- -Überschuß. x = 10fach + = 3fach • = 1fach

Der besseren Übersicht wegen sind nur die Werte ab ca. 20 Stunden nach Reaktionsbeginn dargestellt; Ausgangskonzentration von Methyl-phenyl-disulfid war in allen Fällen 0,02 Mol/l. Die feingepunktete Linie ist das nach



berechnete Gleichgewicht. Wie man sieht, bleibt das Gleichgewicht während des Beobachtungszeitraumes von 170 Stunden erhalten und stimmt sehr gut mit dem theoretischen Wert überein.

8.3.6 Reaktion von Methyl-phenyl-disulfid in 65prozentigem wässrigem Methanol in Gegenwart verschiedener Hydroxylionenkonzentrationen

In Methanol/Wasser (65/35, v/v) und in Gegenwart von 1-, 3-, 10- und 30fachem Überschuß an Hydroxylionen tritt erwartungsgemäß eine Symmetrisierung wesentlich rascher ein als in reinem Methanol. Doch zeigt sich auch hier wieder sehr deutlich - wie bei 30fachem Basenüberschuß in reinem Methanol - daß das Auftreten von Nebenreaktionen die exakte quantitative Auswertung erschwert.

Nur bei äquimolaren Mengen an Base und Disulfid (Kaliumhydroxid in Methanol und Methyl-phenyl-disulfid) stellt sich innerhalb der ersten Stunde nach Reaktionsbeginn ein Gleichgewicht ein, das über 5 Stunden ohne Störung beobachtet werden kann:

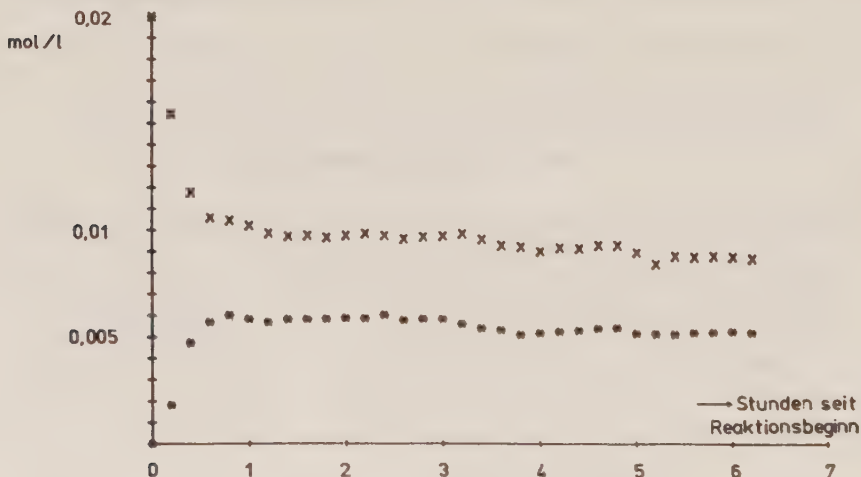


Abb. 22: Zerfall von 0,02 Mol/l Methyl-phenyl-disulfid (x) in 65proz. wässrigem Methanol in Gegenwart von 0,02 Mol/l Kaliumhydroxid. (•) Bildung von Diphenyldisulfid. (Temp. $42^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}$)

Bei 3-, 10- und 30fachem Basenüberschuß zeigt sich das gleiche Bild wie bei 30fachem Überschuß in reinem Methanol: Die Konzentration von Methyl-phenyl-disulfid und Diphenyldisulfid ändert sich zunächst sehr rasch (innerhalb von 12 bis 40 Minuten) und nimmt dann langsamer aber stetig ab.

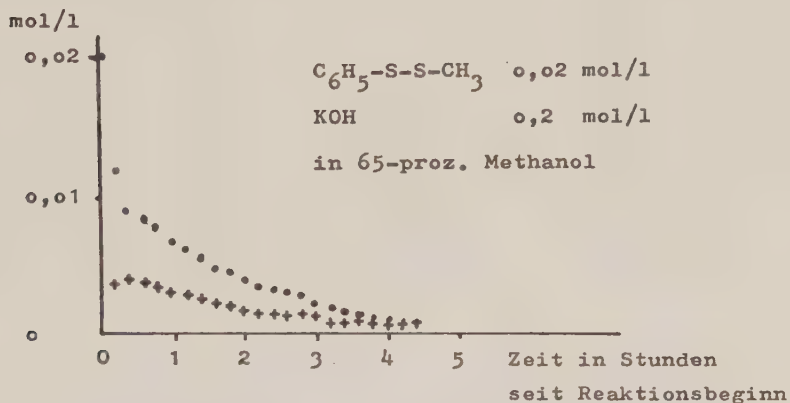


Abb. 23: Konzentrationsabnahme von 0,02 Mol/l Methyl-phenyl-disulfid in Methanol/Wasser (65/35, v/v) bei 10fachem Basenüberschuß. Reaktionstemperatur 42°C ($\pm 3^\circ$)

In Abb. 24 ist die Konzentrationsabnahme von 0,02 Mol/l Methyl-phenyl-disulfid in Methanol/Wasser (65/35, v/v) bei 1-, 3-, 10- und 30fachem Basenüberschuß während der ersten 48 Minuten zusammengefaßt:

Mit höherer Basenkonzentration ist auch hier eine schnellere Abnahme an Methyl-phenyl-disulfid verbunden.

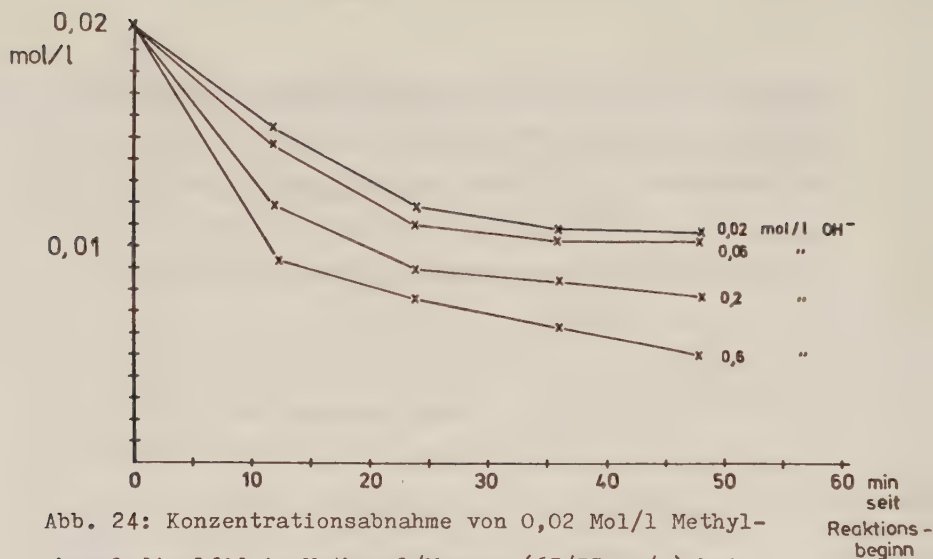


Abb. 24: Konzentrationsabnahme von 0,02 Mol/l Methylphenyl-disulfid in Methanol/Wasser (65/35, v/v) bei 1-, 3-, 10- und 30fachem Basenüberschuß. Temp. $42^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}$

8.4 Reaktion von Benzyl-methyl-disulfid in Methanol in Gegenwart von Basen

Es war nun interessant, die am einfachsten Aryl-alkyl-disulfid gemachten Beobachtungen mit denen des Benzyl-methyl-disulfids zu vergleichen, einem Disulfid mit zwei signifikant unterschiedlichen Alkylgruppen.

8.4.1 Beschreibung der Ergebnisse

1. Die von mir durchgeführten Spaltungen von Benzyl-methyl-disulfid mit verschiedenen Methylenkonzentrationen in reinem Methanol zeigten einen unerwartet schnellen Reaktionsverlauf, selbst bei äquimolaren Mengen Base/Disulfid.

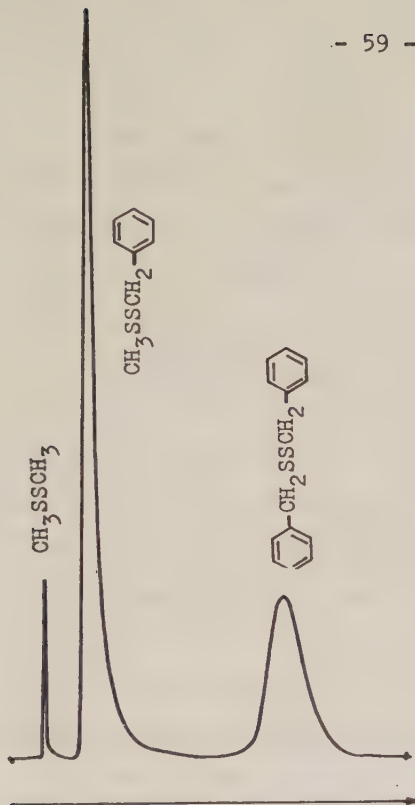


Abb. 25: Chromatogramm einer Lösung von Dibenzyl-, Dimethyl- und Benzyl-methyl-disulfid in Methanol

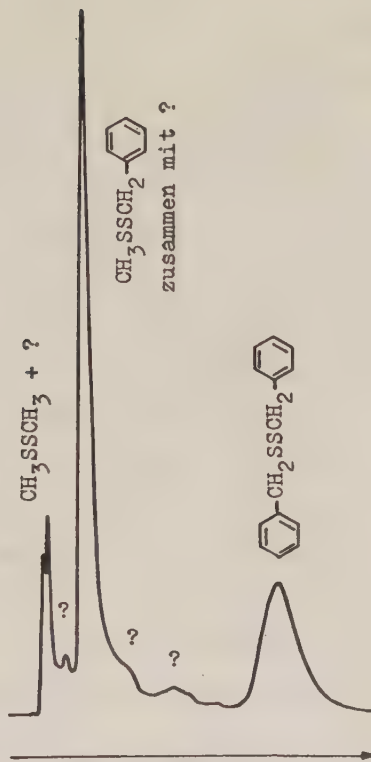


Abb. 26: Chromatogramm einer Lösung von Benzyl-methyl-disulfid, dessen Symmetrisierungs- und Nebenprodukten und Natriummethanolat in Methanol. 8 h nach Rk.-Beginn.+)

2. In den sehr komplexen Chromatogrammen konnten bis zu fünf Produkte direkt gefunden werden und wenigstens ein Produkt indirekt, denn die über die peak-Fläche ermittelte Konzentration von Benzyl-methyl-disulfid erreichte bei hohem Basenüberschuß (3-, 10- und 30fach) Werte, die größer waren als sie der eingesetzten Benzyl-methyl-disulfid-Konzentration entsprechen können.

+) Reaktionstemperatur 42°C ($\pm$ 3°)

Flächen-
ein-
heiten

$\times 10^5$

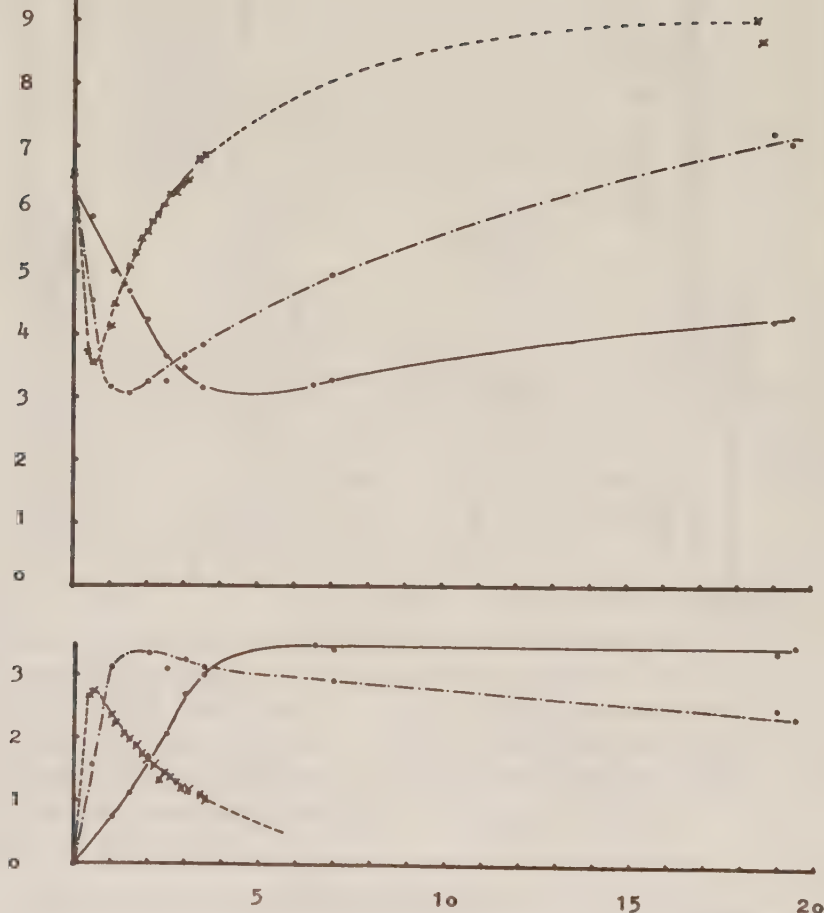


Abb. 27: — = äquimolare Mengen Base/Disulfid

- . - . = 3facher Basenüberschuß

---- = 30facher Basenüberschuß

Stunden
seit
Reaktions-
beginn
Temp. 42°C (± 30)

Obere Kurven: Flächenveränderungen des dem Benzyl-methyl-
disulfid zugeordneten peaks

Untere Kurven: Flächenveränderungen des dem Dibenzyl-disulfid
zugeordneten peaks

Es muß also ein Produkt entstanden sein, (a) dessen Retentionszeit etwa der des Benzyl-methyl-disulfids entspricht und (b) dessen UV-Absorption bei 254 nm in der Größenordnung von Benzyl-methyl-disulfid liegt.

3. Ein anderes Reaktionsprodukt zeigt eine intensive UV-Absorption bei 254 nm und hat vermutlich polaren Charakter, da es durch das Elutionsmittel Methanol/Wasser (50/50, v/v) genau so schnell eluiert wird wie reines Methanol.
4. Je höher die Basenkonzentration war, desto schneller verliefen auch Disulfidspaltungen und Nebenreaktionen.
5. Bei äquimolaren Verhältnissen (Methanolat/unsymmetrisches Disulfid) bleibt die Konzentration von Dibenzyl-disulfid über 90 Stunden konstant. Bei allen anderen Basenkonzentrationen nimmt die Konzentration an Dibenzyl-disulfid nach Durchschreiten eines Maximums wieder ab.
6. In allen Versuchen konnte festgestellt werden, daß sich im Wesentlichen zwei stark UV-Licht absorbierende stabile Substanzen bilden.
7. Je nach Basenkonzentration waren alle Reaktionslösungen nach 2 - 10 Stunden gelblich bis braunrot verfärbt.

In Abb. 27 sind die Veränderungen der peak-Flächen innerhalb der ersten 20 Stunden nach Reaktionsbeginn gezeigt. Eine Umrechnung in Konzentrationen kann hier nicht durchgeführt werden, da die neuentstehende unbekannte Verbindung nahezu die gleiche Retentionszeit wie Benzyl-methyl-disulfid hat und dadurch eine zu große Fläche für Benzyl-methyl-disulfid vortäuscht. Da die gemessenen Flächen

aber in jedem Fall den Konzentrationen proportional sein müssen, kann man sich durch Auftragen der Flächenveränderungen gegen die Zeit einen groben Überblick über die Geschwindigkeit des Reaktionsablaufs verschaffen.

8.4.2. Diskussion der Beobachtungen

An einer Reihe von symmetrischen Disulfiden stellten J.P.Danehy und K.N.Parameswaran¹⁷⁾ in Analogie zu Ergebnissen von A.J.Parker und N.Kharasch¹⁴⁾ fest, daß ein Disulfid gegen nukleophilen Angriff durch Hydroxylionen umso empfindlicher ist, je stabiler das bei der Spaltung entstehende Thiolat ist. J.P.Danehy und K.Parameswaran fanden folgende Werte für Dibenzylidisulfid bzw. Diphenyldisulfid: ¹⁷⁾

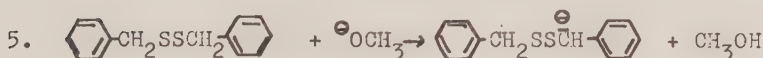
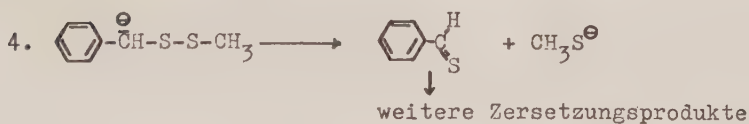
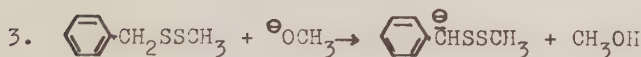
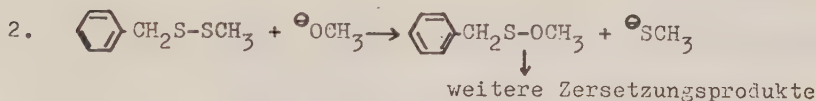
Disulfid	Halbwertszeit in 80proz. Äthanol bei 12,5fachem Hydroxylionenüberschuß	pK _a -Wert des entstehenden Thiols (in H ₂ O Raumtemp.)
$C_6H_5CH_2SSCH_2C_6H_5$	30 Stunden	9,4
$C_6H_5SSC_6H_5$	16 Stunden	6,62

Trotz des hohen pK_a-Wertes von $C_6H_5CH_2-SH$ fanden sie, daß Dibenzylidisulfid durch Hydroxylionen fast ebenso schnell gespalten wird wie Disulfide, deren korrespondierende Thiole pK_a-Werte in der Größenordnung des Thiophenols haben.

Da auch andere Disulfide mit aktivierten, zur S-Brücke α -ständigen CH-Gruppen ein ähnlich unerwartetes Verhalten zeigten, kommen sie zu dem Schluß, daß eine α -Eliminierung bei diesen Disulfiden in Gegenwart von Hydroxylionen möglich ist. Damit ließe sich die nicht erwartete höhere Reaktivität erklären.

Wenn es schon nicht möglich ist, die von mir für Dibenzylsulfid erhaltenen Ergebnisse - ähnlich wie in Abschnitt 3.3.3 - quantitativ zu erfassen, so soll doch wenigstens versucht werden, ob sie sich mit den Beobachtungen von J.P.Danehy und K.N.Parameswaran¹⁷⁾ vergleichen lassen.

Zunächst seien die unten diskutierten Reaktionsgleichungen formuliert:



Gl. 1 Es kann mit Sicherheit angenommen werden, daß Symmetrisierung eintritt, da die Dibenzylidisulfidbildung in allen Fällen beobachtet wurde, bei äquimolaren Verhältnissen sogar einige Zeit konstant blieb.

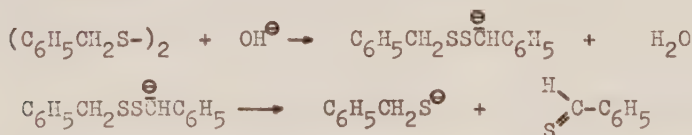
Gl. 2 Sie scheint sinnvoll, da eine Darstellungsmöglichkeit der Sulfensäureester nach



durchgeführt werden kann. Die Sulfensäureester sind aber in alkalischem Milieu nicht sehr stabil, so daß mit weiteren Zersetzungsprodukten gerechnet werden muß. Auf die Bildung des Sulfensäureesters als Zwischenstufe wird im folgenden Kapitel noch näher eingegangen.

Gln. 3 und 4 Sie wurden in Analogie zu J.P.Danehy¹⁷⁾ formuliert, ebenso

Gln. 5 und 6 J.P.Danehy und K.N.Parameswaran:



Diese α -Eliminierung sollte in Gegenwart der gegenüber Hydroxylionen stärker basischen Methanolationen noch eher eintreten.

Gln. 5 und 6. Sie würden den Abbau des Dibenzylidisulfids erklären, der schon bei 3fachem Basenüberschuß zu erkennen ist. Bei äquimolaren Mengen CH_3O^- /Benzyl-methyl-disulfid wird nach den Gleichungen 2 und 3 soviel Methanolat verbraucht, daß α -Eliminierung an Dibenzylidisulfid nicht beobachtet wird.

Gl. 2 zeigt die Bildung von Benzylsulfensäureester. Mit der verwendeten Säule lassen sich vor allem Verbindungen mit genügend unterschiedlicher Lipophilie auftrennen. Es wäre daher denkbar, daß



ähnliche oder gleiche Retentionszeit besitzen. Außerdem stünde damit die starke UV-Absorption der "unbekannten Verbindung" in Einklang, die sicher von einem aromatischen System verursacht wird.

8.5 Reaktion von Dibenzylidisulfid als Modells substanz

Zur Lösung der oben beschriebenen Probleme wurde das Verhalten von Dibenzylidisulfid als Modells substanz gegen Methanolat untersucht, wobei einerseits wie bisher Methanol andererseits auch Dioxan als aprotisches polares Lösungsmittel Verwendung fand.

Eine eingehende Untersuchung schien mir schon deshalb notwendig, da sich nach sorgfältigem Studium der Literatur zeigte, daß nur wenige Autoren Dibenzylidisulfid als Ausgangsprodukt für alkalische Spaltung einsetzen und zudem zu recht unterschiedlichen Ergebnissen über den mechanistischen Ablauf kommen.

Bereits zu Anfang dieses Jahrhunderts haben Fromm und Forster⁸⁹⁾ Dibenzylidisulfid in Äthanol mit Natriumäthanolat gespalten und das Reaktionsgemisch durch Wasserdampfdestillation aufgearbeitet. Sie konnten im Destillat Benzaldehyd und Benzylmerkaptan isolieren und aus dem Rückstand durch entsprechende Umsetzung Mono- und Dithiobenzoesäure nachweisen.

Ähnlich verfahren T.J.Wallace et al.⁹⁰⁾. Sie setzten Dibenzylidisulfid mit Kalium-t-butanolat in DMF bzw. DMSO um und hydrolysierten das Reaktionsgemisch. Nach anschließender Extraktion und entsprechender Aufarbeitung für UV- und IR-spektroskopische Messungen isolierten sie vor allem Stilben und S_2^{2-} -Ionen. Außerdem fanden sie, daß "in all cases, addition of the reactant to the KO-t-But/DMF mixture was accompanied by the formation of dark red or blue colours, which is characteristic of carbanion formation".

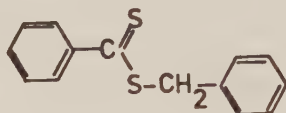
In all den genannten Fällen sowie in zahlreichen, aus Platzgründen hier nicht näher diskutierten Arbeiten⁹¹⁾⁹²⁾⁹³⁾ wird das Reaktionsgemisch entweder durch Wasserdampfdestillation aufgearbeitet, oder die Disulfidspaltung wird direkt in wässrigen Lösungen durchgeführt. Es muß also nicht betont werden, daß stets durch Sekundärreaktionen mit Wasser die Hydrolysate der eigentlichen Reaktionsprodukte erhalten wurden. Auf die von mir unter Ausschluß von Wasser durchgeführten Untersuchungen sind alle diese Ergebnisse nicht direkt zu übertragen, und es war daher notwendig, Wege einzuschlagen, die einen Nachweis der Reaktionsprodukte unmittelbar aus der Reaktionslösung ermöglichen.

8.5.1 Direkt isolierte Reaktionsprodukte

Wenn nicht anders angegeben, handelt es sich im Folgenden um Reaktionsansätze von 0,1 - 0,5 Mol/l Dibenzylidisulfid und einem 2- bis 10fachen Überschuß an Natriummethanolat pro Mol Disulfid gelöst in Methanol. Die klaren Reaktionslösungen, die alle einige Sekunden bis wenige Minuten nach Mischen der Reaktionspartner je nach Basenkonzentration gelb, orange oder dunkelrot waren, wurden im allgemeinen zwei bis drei Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Im Folgenden werden solche Ansätze als "Reaktionslösung" bezeichnet.

8.5.1.1 Dithiobenzoessäure-benzylester



- a) Ein erster Hinweis auf Dithiobenzoessäure-benzylester war durch dessen rote Farbe sowie eine ebensolche Rotfärbung der Reaktionslösungen gegeben.
- b) Im Petrolätherextrakt einer zur Trockne eingedampften Reaktionslösung konnte ich dünnschichtchromatografisch durch Vergleich mit authentischer Reinsubstanz den Dithiobenzoessäure-benzylester nachweisen. (DC: Kieselgel GF 254-Fertigplatte, Benzol : Essigester = 7 : 3)
- c) Durch Einengen dieses Petrolätherextraktes und anschließende säulenchromatografische Trennung (SC: Aluminiumoxid Woelm-neutral, Elutionsmittel: n-Heptan) konnte ich eine rote Fraktion auffangen, die nach Entfernen des Elutionsmittels im ^1H -NMR-Spektrum Signale des Dithiobenzoessäure-benzylesters aufwies:
- 7,93 ppm (M, 2 H); 7,16 ppm (M, 8 H); 4,15 ppm (S, 2 H).
- d) Wie unter b) beschrieben, bleibt nach dem Entfernen des Methanols aus der Reaktionslösung ein breiiger rotbrauner Rückstand. Nach Abtrennen niedriger siedender Fraktionen liefert dieser Rückstand beim Destillieren im Feinvakuum (unter 0,1 Torr) bei 170 - 180°C eine Fraktion rötlicher

weicher Kristalle, die im Kühler kondensieren. Ihre CCl_4 -Lösung ergab folgendes ^1H -NMR-Spektrum

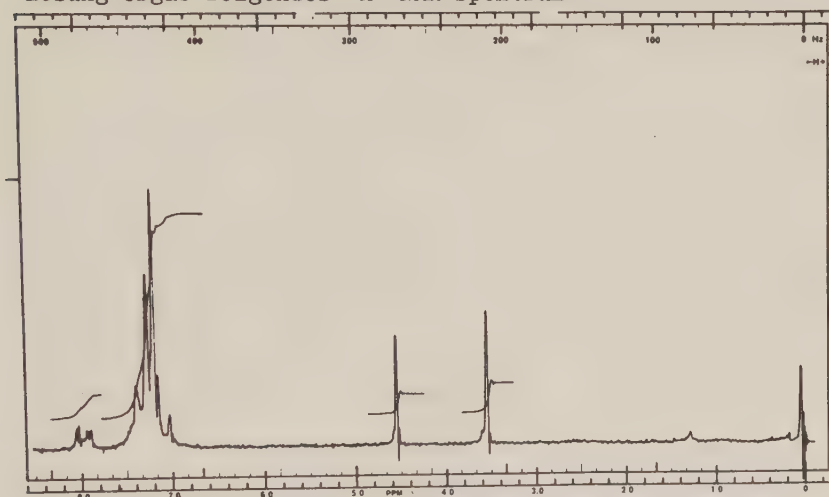
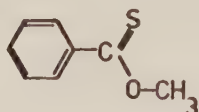


Abb. 28: ^1H -NMR-Spektrum der rötlichen Kristalle in CCl_4

Sowohl die einzelnen Signale als auch die Integrale lassen sich eindeutig zuordnen: Es handelt sich um eine Mischung von Dibenzylidisulfid (0,7 Mol) und Dithiobenzoesäure-benzylester (1 Mol).

e) Beim sauren Hydrolysieren des Reaktionsansatzes scheiden sich stets bei etwa $\text{pH} = 3$ Dithiobenzoesäure und Benzylmercaptan ab, die als Verseifungsprodukte des Dithiobenzoesäure-benzylesters aufzufassen sind. (Vgl. auch indirekt nachgewiesene Produkte)

8.5.1.2 Monothiobenzoesäure-O-methylester



Monothiobenzoesäure-O-methylester konnte ich in allen Reaktionslösungen nachweisen. Besonders in stark verdünnten Reaktionslösungen (0,01 m an Dibenzyldisulfid) ist diese Verbindung an ihrer sehr deutlichen Gelbfärbung und an ihrem typischen Geruch zu erkennen.

a) Beim Ausschütteln von Reaktionslösungen mit Petroläther (5 - 6 mal mit gleichen Volumina) kann in der Petrolätherphase Monothiobenzoesäure-O-methylester soweit angereichert werden, daß nach Abziehen des Lösungsmittels und anschließender fraktionierter Destillation des Rohproduktes analysenreiner Thionester isoliert werden kann. (Berechnet: C 63,13 % H 5,30 % S 21,06 % Gefunden: C 63,13 % H 5,06 % S 21,00 %).

b) Beim vorsichtigen fraktionierten Destillieren der Reaktionslösung (zuerst bei Normaldruck, dann bei ca. 20 Torr und später bei 0,1 Torr) geht bei 20 Torr und 120 - 125°C eine gelbe ölige Flüssigkeit über, deren spektroskopische Daten einwandfrei mit denen von Monothiobenzoesäure-O-methylester übereinstimmen (vgl. Abb. 29):

¹H-NMR-spektroskopische Daten:

8,15 ppm (M, 2 H) 7,25 ppm (M, 3 H) 4,21 ppm (S, 3 H)
vgl. hierzu A.Ohno et al.⁹⁴⁾:

8,1 ppm (M, 2 H) 7,32 ppm (M, 3 H) 4,64 ppm (Q, 2 H) ...

für den Thionbenzoesäure-äthylester, der als Vergleich dienen mußte, da ein ¹H-NMR-Spektrum von Monothiobenzoesäure-O-methylester noch nicht beschrieben ist.

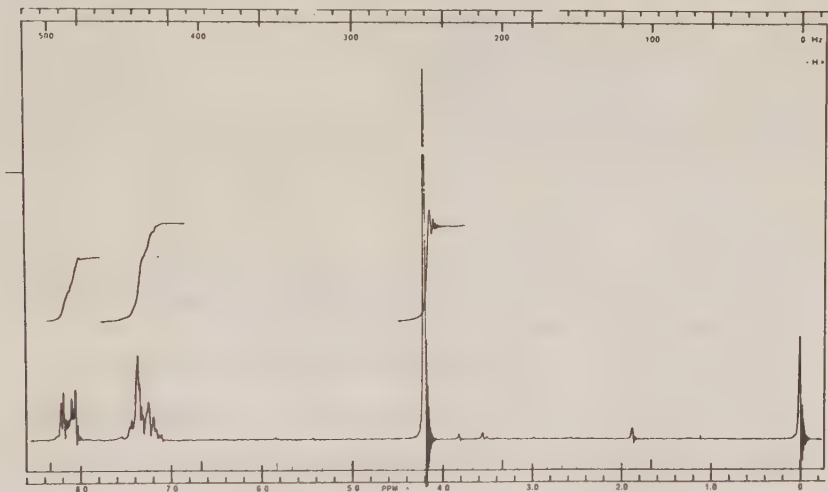


Abb. 29: Aus einer methanolischen Lösung von Dibenzyldisulfid (0,1 Mol/l) und NaOCH₃ (0,2 Mol/l) bei 0,6 Torr und 60 - 70°C destilliertes Reaktionsprodukt: Monothiobenzoesäure-O-methylester.

IR-spektroskopische Daten:

Von dem in der Legende zu Abb. 29 beschriebenen Destillat wurde ein IR-Spektrum (Film) aufgenommen. Ein Vergleich mit dem Spektrum authentischer Substanz sowie einem von R.Mayer⁹⁵⁾ angegebenen IR-Spektrum (1600 cm⁻¹ - 800 cm⁻¹) zeigte eben-

falls, daß es sich um den vermuteten Thionester handelte.

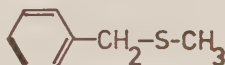
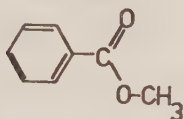
UV-spektroskopische Daten:

$\lambda_{\text{max}} = 286 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 4,06$) und $\lambda = 409 \text{ nm}$ ($\log \epsilon = 2,07$)
(in Methanol) im Vergleich dazu J.Fabian et al.⁹⁶):

$\lambda = 287 \text{ nm}$ und $\lambda = 418 \text{ nm}$ (in Cyclohexan).

8.5.1.3 Benzoessäure-methylester und

8.5.1.4 Benzyl-methyl-sulfid



Wenn Reaktionslösungen nach Abziehen des Lösungsmittels einer weiteren fraktionierten Destillation unterworfen werden, so kann eine Reihe von Mischfraktionen aufgefangen werden. Hier bieten sich einerseits die Gaschromatografie und andererseits die Hochdruckflüssigchromatografie zur weiteren Auftrennung solcher Produktgemische an. Da man aber bei chromatografischen Methoden stets auf Vergleichssubstanzen angewiesen ist, mußten Hinweise darauf aus IR- und ^1H -NMR-spektroskopischen Messungen gewonnen werden. Z.B. stammt das in Abb. 30 gezeigte ^1H -NMR-Spektrum von einer Mischfraktion, die wie folgt erhalten wurde: Die noch warme Reaktionslösung wurde auf dem siedenden Wasserbad rasch bis fast zur Trockne eingedampft. Aus dem Destillat wird mit Hilfe einer Ringspaltkolonne das Lösungsmittel Methanol weitgehend abdestilliert. Dabei wird ein gelber öliger Rückstand erhalten, der dann ^1H -NMR-spektroskopisch und gaschromatografisch weiter untersucht wird.

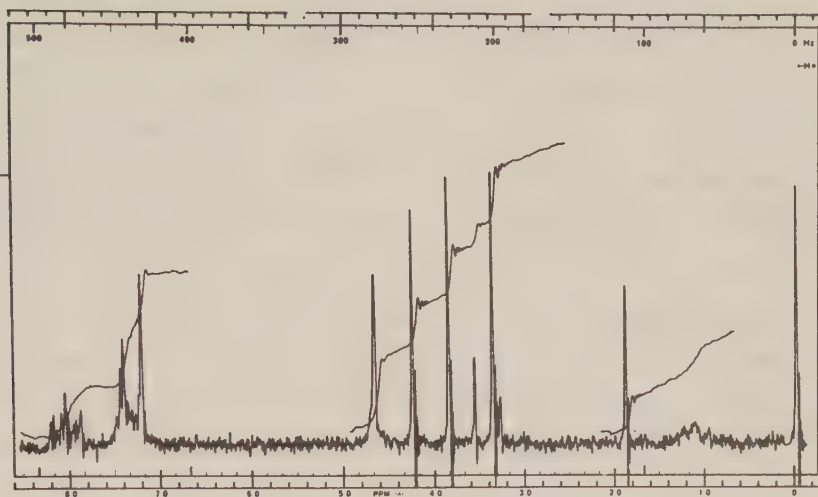


Abb. 30: ^1H -NMR-Spektrum einer Mischfraktion, die nach Abtrennen der Hauptmenge des Lösungsmittels (Methanol) als flüssiger Rückstand erhalten wurde.

Während die Signale bei 3,38 ppm und 4,67 ppm⁺⁾ Resten von Methanol zugeordnet werden können und bei 4,27 ppm die Methylgruppe des Monothiobenzoessäure-O-methylesters wiedergefunden wird, stößt die Interpretation der Signale bei 1,88 ppm, 3,56 ppm und 3,87 ppm und der Signale im aromatischen Resonanzbereich auf erhebliche Schwierigkeiten.

Zusammen mit den Beobachtungen aus der IR-Spektroskopie, die auf die Anwesenheit einer Ester-Carbonylbande (1720 cm^{-1}) hinwiesen, vermutete ich, daß das Signal bei 3,87 ppm von der Methylgruppe des Benzoessäure-methylesters verursacht wurde.

Durch Vergleich mit ^1H -NMR-Spektren anderer Fraktionen konnte ich feststellen, daß die drei Signale - 1,88 ppm,

+) Das Integral zeigt, daß hier noch andere Signale vorliegen: möglicherweise $-\text{CH}_2-$ von $\text{C}_6\text{H}_5-\overset{\text{S}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$

3,56 ppm und 7,21 ppm - stets gemeinsam auftreten und immer ein Protonenverhältnis von 3 : 2 : 5 aufweisen. Strukturen wie $R-OCH_3$ schieden wegen der größeren chemischen Verschiebung solcher CH_3 -Protonen aus ebenso $R-CH_2-CH_3$ wegen des Fehlens einer Aufspaltung der Signale. In den Verbindungen vom Typ $R-S-O-CH_3$ ⁹⁷⁾, $R-O-S-CH_3$ ⁹⁸⁾ und $R-S(=O)-CH_3$ ⁹⁹⁾ sind die Methylprotonen zu tieferem Feld verschoben. Auch Benzylmethyl-disulfid - $C_6H_5-CH_2-S-S-CH_3$ - das bei 1,94 ppm und 3,73 ppm Signale für die Methyl- bzw. Methylengruppe zeigt, konnte nicht in Frage kommen. Erst durch die gaschromatografische und hochdruckflüssigchromatografische Auftrennung der für die 1H -NMR-Spektroskopie verwendeten Lösung gab den Hinweis auf Benzyl-methyl-sulfid, dessen Retentionszeit aus anderen Untersuchungen bekannt war (vgl. Kap. 8.2, S.33).

Abb. 31: Gaschromatogramm der Lösung, deren 1H -NMR-Spektrum in Abb. 30 wiedergegeben ist.

Säule: Chromosorb G-AW DMCS beschichtet
mit 2,5% PE 54 (Silicon).

Länge : 2 m, Durchm.: 3 mm

Trärgas: Helium, 13-14 ml/min

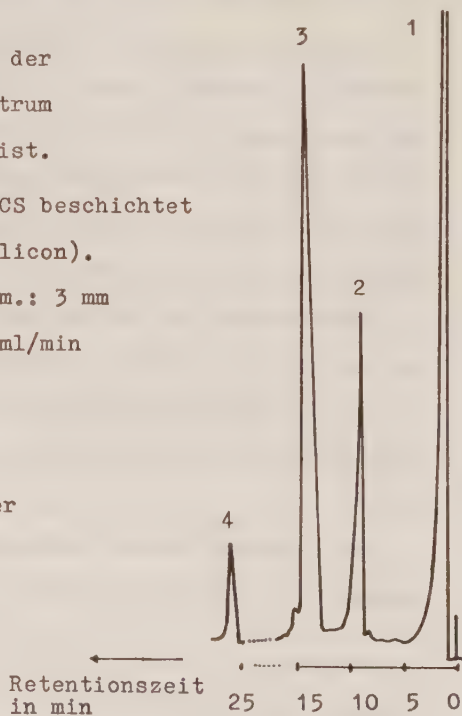
Detektor: FID

1 = Methanol

2 = Benzoesäuremethylester

3 = Benzyl-methyl-sulfid

4 = Monothiobenzoesäure-
O-methylester

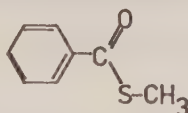


Das ^1H -NMR-Spektrum einer frisch bereiteten Mischung aus:

Methanol	$\text{CH}_3\text{-OH}$
Monothiobenzoesäure-O-methylester	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{O} \end{smallmatrix}\text{OCH}_3$
Benzoessäure-methylester	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{O} \end{smallmatrix}\text{OCH}_3$
Benzyl-methyl-sulfid	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-S-CH}_3$

bestätigte schließlich einwandfrei, daß die Signale des in Abb. 30 wiedergegebenen ^1H -NMR-Spektrums von den aufgeführten Verbindungen richtig zugeordnet wurden.

8.5.1.5 Monothiobenzoesäure-S-methylester

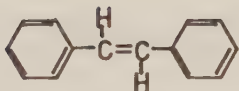


Im Destillat der Reaktionslösungen konnten ^1H -NMR-spektroskopisch und IR-spektroskopisch Hinweise auf Spuren von Monothiobenzoesäure-S-methylester gefunden werden. Allerdings gelang es nicht faßbare Mengen dieser Verbindung zu isolieren. Der größeren Aussagekraft wegen soll hier nur auf die IR-spektroskopischen Hinweise eingegangen werden:

2920 cm^{-1} als typische C-H-Valenzschwingung von -S-CH_3
 1660 cm^{-1} als typische C=O-Valenzschwingung in $\text{Ar-C}\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{S} \end{smallmatrix}\text{CH}_3$

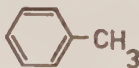
Die richtige Zuordnung konnte wieder durch authentische Substanz bestätigt werden.

8.5.1.6 Stilben

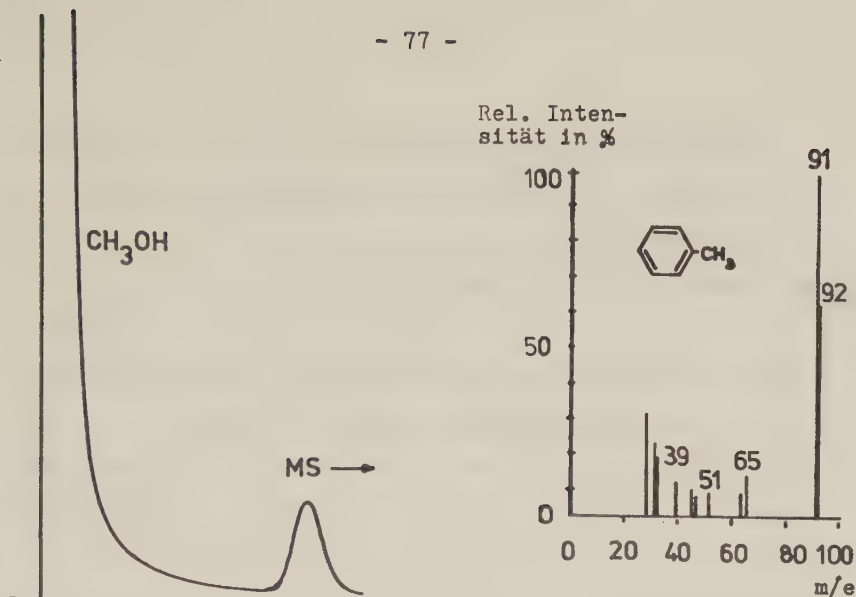


Nach dem Abdestillieren der in den vorangehenden Kapiteln beschriebenen Verbindungen, zuletzt bei einer Ölbadtemperatur von ca. 250⁰, bleibt ein fester rotbrauner Rückstand. Dieser Rückstand wurde in einem Fall mit Tetrachlorkohlenstoff extrahiert und von dieser Lösung ein ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. Neben einer Reihe von Signalen, die noch von Spuren der oben genannten Reaktionsprodukte stammen, konnte ich im Bereich der aromatischen Protonenresonanzen ein Multiplett und bei 6,87 ppm ein Singulett finden, die ein Intensitätsverhältnis von annähernd 5 : 1 aufwiesen. Ein Vergleich mit dem ¹H-NMR-Spektrum von authentischem trans-Stilben zeigte, daß es sich tatsächlich um diese Verbindung handelt.

8.5.1.7 Toluol

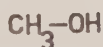


Beim abdestillieren des Lösungsmittels aus methanolischen Reaktionsansätzen konnte ich etwa 50 ml einer Vorfraktion auffangen, deren Siedebereich von 60-64⁰C und Geruch darauf hindeuteten, daß es sich nicht um reines Methanol handeln konnte. Durch gaschromatografische Auftrennung über eine Polypropylenglykolsäule und anschließende GC-MS Analyse konnte ich Toluol als weiteres Reaktionsprodukt nachweisen.



Gaschromatogramm und Massenspektrum (2. peak) der Vorfraktion vom Siedebereich 60-64°C, die beim Abdestillieren des Lösungsmittels aus methanolischen Reaktionsansätzen erhalten wurde.

8.5.1.8 Methanol



Nach den in Kapitel 8.4.2 diskutierten Reaktionsgleichungen sollte nach Gleichung 5:



auch Methanol als eines der Reaktionsprodukte auftreten.

Um dies festzustellen, mußte ich natürlich ein anderes Lösungsmittel als Reaktionsmedium wählen. Dabei sollten aber die Reaktionsbedingungen des bisherigen Systems Methanolat/Methanol weitgehend erhalten bleiben oder zumindest ver-

gleichbar sein. Meine Wahl fiel auf 1,4-Dioxan, in dem zwar die Löslichkeit des Natriummethanolats nur gering ist, dessen Solvatationsfähigkeit aber ausreicht, um eine homogene Reaktionslösung zu erhalten.

I. Ich stellte eine Reaktionslösung in Dioxan her, in der umgerechnet pro Mol Dibenzyldisulfid ein leichter Überschuß von 1,5 Mol Natriummethanolat eingesetzt wurden. Nach sieben Stunden Erhitzen unter Rückfluß wurde die Lösung einer fraktionierten Destillation unterworfen, wobei als erste Fraktion (bis ca. 90°C) rund 100 ml Destillat gewonnen wurden. Aus diesem Destillat konnte ich durch weitere Fraktionierung über eine Ringspaltkolonne bei 64 - 65°C 12,4 g einer klaren farblosen Flüssigkeit isolieren, deren Reaktion mit Cerammoniumnitrat-Reagenz positiv war und die im ¹H-NMR-Spektrum Signale bei 3,35 ppm und 4,65 ppm im Verhältnis 3 : 1 zeigte. Nach dem Siedepunkt, der chemischen Reaktion und dem ¹H-NMR-Spektrum konnte es sich nur um Methanol handeln. Berechnung der Ausbeute an Methanol:

Da 0,5 Mol Dibenzyldisulfid eingesetzt wurden, hätte ich also nach Gleichung 5 mindestens 0,5 Mol Methanol = 16 g erwarten können. Daß aber nur 12,4 g, ca. 75 % dieses theoretischen Wertes gefunden wurden, verwundert nicht, da ja ein Teil der Methanolat-Anionen zur Bildung von Monothio-benzoesäure-O-methylester verbraucht werden, der auch aus diesem Reaktionsansatz isoliert werden konnte.

II. In einem zweiten Versuch löste ich in 100 ml Lösungsmittel (90 % Dioxan und 10 % Methanol) 1 mMol Natriummethanolat. In 10 ml dieser Lösung wurde 1 mMol Dibenzyldisulfid

⁺) F.R.Duke. G.F.Smith, Ind.Eng.Chem., Anal.Edit., 12, 201 (1940)

gelöst, der Rest diente als Vergleichslösung. Beide Lösungen wurden in getrennte Kochsalz-Küvetten gefüllt und IR-spektroskopisch gegeneinander gemessen. In der disulfidhaltigen Lösung konnte durch gleichzeitiges Anwachsen von zwei Banden

bei 3400 cm^{-1} (OH-Valenzschwingung) und

bei 1040 cm^{-1} (CO-Valenzschwingung)

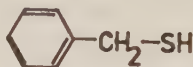
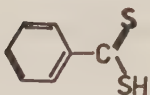
ein weiterer Hinweis auf Methanol als Reaktionsprodukt gefunden werden.

8.5.2 Indirekt nachgewiesene Reaktionsprodukte

In Kap. 8.5 S.64 wurden Methoden beschrieben, nach denen die Aufarbeitung der Reaktionsgemische nach Disulfidspaltung durchgeführt werden können; auch wurde dort darauf hingewiesen, daß es fragwürdig ist, nur diese Verfahren zur Aufarbeitung zu verwenden. Trotzdem führte ich analog den oben genannten Literaturzitaten Hydrolyse und Wasserdampfdestillation mit dem von mir bearbeiteten Reaktionsgemisch durch, um zu prüfen, ob dadurch eine Ergänzung der von mir gewonnen Erkenntnisse möglich ist.

8.5.2.1 Dithiobenzoessäure und

8.5.2.2 Benzylmerkaptan

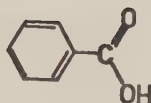
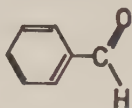


Der nach Abziehen des Lösungsmittels von der Reaktionslösung verbleibende breiige Rückstand wurde in Wasser suspendiert und mit konz. Salzsäure angesäuert. Dabei setzte sich eine violettrote organische Phase ab, die nach Abtrennen und Trocknen über Natriumsulfat ^1H -NMR-spektroskopisch untersucht wurde. So konnte ich hauptsächlich Benzylmerkaptan nachweisen und fand daneben u.a. Spuren von Dithiobenzoessäure. Diese Verbindung konnte auch mit Toluol aus der wässrigen Phase extrahiert und mit Bleiacetat-Lösung als Blei-dithiobenzoat identifiziert werden.

Beim Ansäuern der wässrigen Suspension entwickelte sich auch ein Gas, das beim Einleiten in eine Quecksilbersalzlösung zunächst einen weißen, dann einen schwarzen voluminösen Niederschlag bildete. Elementaranalyse dieses Niederschlages zeigte, daß es sich um eine Mischung von Quecksilbersulfid und dem Quecksilbersalz des Methylmerkaptans handeln muß.

8.5.2.3 Benzaldehyd und

8.5.2.4 Benzoessäure

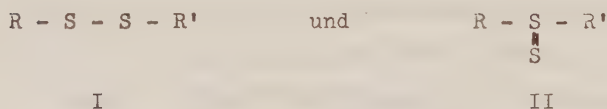


Im Wasserdampfdestillat der eingeengten Reaktionslösung konnte ich Benzaldehyd durch Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zum entsprechenden Hydrazon anhand des Schmelzpunktes von 239 - 241°C identifizieren.

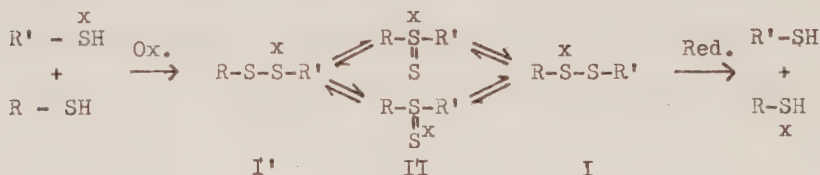
Nach Extraktion des Wasserdampfdestillats mit Äther und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt ich weiße Kristalle, bei denen es sich um Benzoessäure handelte, wie durch Schmelzpunkt und IR-Spektroskopie eindeutig nachgewiesen werden konnte.

8.5.3 Struktur der Disulfide

Auch in neuerer Zeit diskutieren einige Autoren¹⁰⁰⁾ für organische Disulfide noch die beiden isomeren Strukturen I und II. Es schien mir daher dringend notwendig, vor einer eingehenderen Diskussion der Disulfidspaltung alle Zweifel hinsichtlich der Struktur der eingesetzten Disulfide zu beseitigen.



Die beiden Schwefelatome in Disulfiden sind chemisch nicht zu unterscheiden. Durch Verwendung S-35-markierter Disulfide aber sollte es möglich sein, eine eindeutige Antwort auf die Frage nach ihrer richtigen Struktur zu erhalten. Th. Wieland und H. Schwahn konnten schon 1956¹⁰¹⁾ an einem analogen Beispiel (R = Glutathion-, Cystein-, Cysteamin-Rest) zeigen, daß kein Austausch von Aktivität nach folgendem Schema stattfindet



Sie mußten aber voraussetzen, daß die beiden isomeren Formen I und II ineinander überführbar sind und auch in der Reaktionslösung vorliegen. Außerdem könnte ein Thiol-Disulfid-Austausch im Oxidationsschritt, besonders

aber im Reduktionsschritt das Ergebnis beeinträchtigt haben.

Im Gegensatz dazu kann nach dem folgenden Schema auf diese Voraussetzungen verzichtet und auch die Gefahr des Thiol-Disulfid-Austausches vermieden werden, wenn es möglich wäre, ohne Aufarbeitung in einer Reaktionslösung alle drei Disulfide nebeneinander qualitativ und quantitativ nachzuweisen und außerdem noch die Radioaktivität in den drei Verbindungen zu messen. Alle diese Forderungen konnte ich erfüllen durch die in Kapitel 8 beschriebene Kombination von Hochdruckflüssigchromatografie (HFC) und Flüssigscintillationsmessung (LSC*) der Radioaktivität.

Zerlegt man die Gleichgewichtsreaktion



in ihre beiden Einzelschritte und gibt die Disulfide als Struktur II wieder

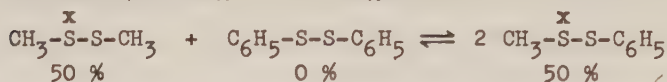


so sollte im Gleichgewichtsgemisch radioaktives $R'-S_2^x-R'$ auftreten. Außerdem müßte die prozentuale Verteilung der Aktivität folgende Werte annehmen:

Reaktionsbeginn	$2 R-S_2^x-R + 2 R'-S_2-R' + 0 R'-S_2^x-R$		
Radioaktivität im Disulfid	100 %	0 %	0 %
Gleichgewicht	$1 R-S_2^x-R + 1 R'-S_2^x-R' + 2 R'-S_2^x-R$		
Radioaktivität im Disulfid	33 %	33 %	33 %

*LSC = Liquid Scintillation Counting

Meine Untersuchungen mit S-35-markiertem $\text{CH}_3\text{-S}^{\text{x}}\text{-S-CH}_3$ führten hingegen zu der für Struktur I zu erwartenden Aktivitätsverteilung im Gleichgewicht:



In die gleiche Richtung deuten analoge Versuche mit markiertem Dimethyldisulfid und Dibenzyldisulfid. Die molaren Konzentrationen sowie die prozentuale Verteilung der Aktivität soll in Abb. 33 demonstriert werden:

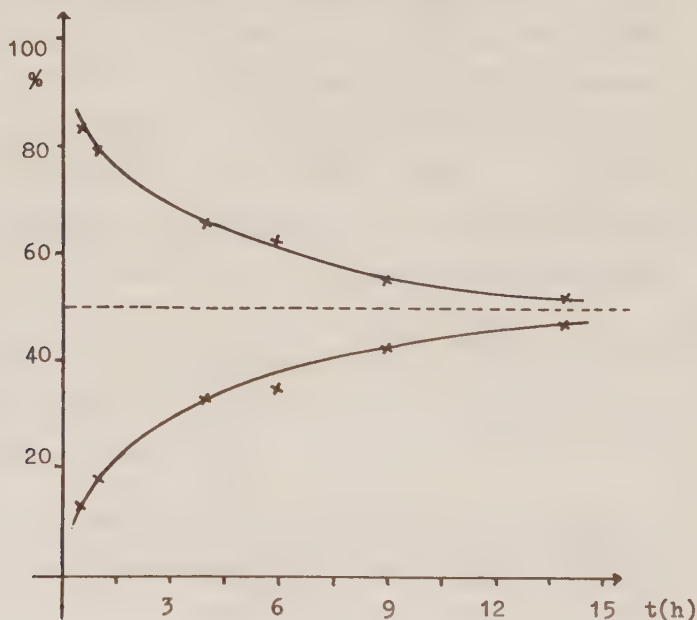
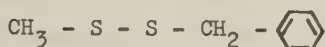
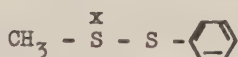
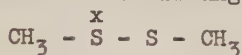


Abb. 33: Abnahme der Aktivität in Dimethyldisulfid und Zunahme der Aktivität in Methyl-phenyl-disulfid, gemessen in einer Mischung aus je 0,05 Mol Dimethyl- und Diphenyldisulfid in Gegenwart von 0,05 Mol/l Natriummethanolat bei 25°C

Neben einer Bestätigung der bisher stillschweigend angenommenen linearen Struktur der Disulfide lassen die gleichen Meßergebnisse noch eine zweite grundlegende Aussage zu.

In den untersuchten Verbindungen



findet eine C-S-Bindungsspaltung unter den gegebenen Bedingungen (Disulfidmischung/Methanolat/Methanol) nicht statt, denn auch dann sollte die Aktivitätsverteilung im Gleichgewicht andere Werte als die gemessenen annehmen.

Es kommt also nur noch eine S-S-Bindungsspaltung an der linearen Disulfidbrücke in Frage.

8.5.4 Nukleophiler Angriff und möglicher aktivierter Übergangszustand

Im vorangegangenen Abschnitt wurde für die lineare Struktur der organischen Disulfide ein weiterer Beweis gefunden. Jetzt sollen Überlegungen angestellt werden, wie ein Nukleophil die Schwefelkette in symmetrischen Disulfiden angreifen kann. Diese Verbindungen verfügen nämlich im Gegensatz zu unsymmetrisch substituierten über zwei absolut identische Schwefelatome.

Die Bindungs- und Winkelverhältnisse¹⁰²⁾ in Disulfiden konnten auch durch neuere Methoden^{103) 104)}, u.a. durch UV-

Photoelektronenspektroskopie¹⁰⁵⁾ bestätigt werden: Der C-S-S-Winkel beträgt $102 - 107^\circ$, der Dihedralwinkel in den meisten sterisch nicht gehinderten Disulfiden ca. 90° .

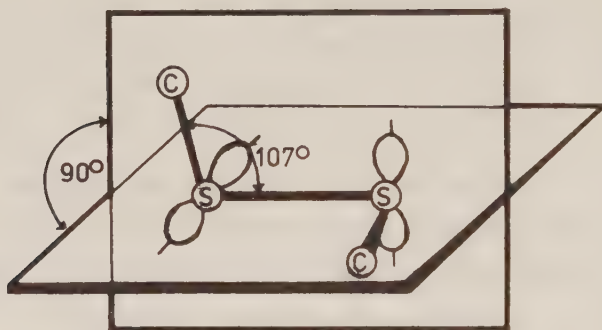
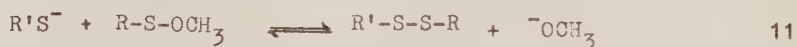


Abb. 34: Konformation der C-S-S-C-Gruppe in Disulfiden

Diese Winkelverhältnisse und die Elektronenkonfiguration $3s^2 3p^4 3d^0$ lassen folgende Schlüsse zu:

- die σ -Bindungen (S-S und S-C) haben fast reinen p-Charakter
- ein freies Elektronenpaar befindet sich in einem s-Orbital, das den Schwefelkern umgibt
- das zweite freie Elektronenpaar befindet sich in dem verbleibenden 3p-Orbital
- diese 3p-Elektronen sind für die Rotationsbarriere entlang der S-S-Bindung verantwortlich (für Dibenzylidisulfid: ca. 7 kcal/Mol)¹⁰⁶⁾.

Ein Gleichgewicht, wie es der Gleichung 7 entspricht, scheint mir plausibel, da damit eine schnelle Asymmetrisierung (Symmetrisierung) von symmetrischen (asymmetrischen) Disulfiden erklärt werden kann:



Die Reaktionsgleichungen 8 bis 13 lassen sich im Einzelnen belegen:

I. Die Gesamtreaktion (Gl. 13) ist eine echte Gleichgewichtsreaktion, was in Kap. 8.3 für Methyl-phenyl-disulfid gezeigt ist und mit Einschränkung auch für Benzyl-methyl-disulfid zutrifft.

Zwei Hinweise sprechen für eine Basenkatalyse der Symmetrisierung bzw Asymmetrisierung der Disulfide. (A) In Kap.7.1.

konnte ich $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch eine beachtliche Stabilität der Disulfide in Substanz feststellen. So konnte ich keine Symmetrisierung von Benzyl-methyl-disulfid in Abwesenheit von Lösungsmitteln und anderen potentiellen Reaktionspartnern bei Raumtemperatur beobachten. (B) In den vorangegangenen Kapiteln wurden eine Reihe von Disulfidsymmetrisierungen in Gegenwart verschiedener Basenkonzentrationen beschrieben. Am Beispiel des Methyl-phenyl-disulfid und Natriummethanolats soll gezeigt werden, daß man beim Auftragen der Logarithmen der Geschwindigkeitskonstanten der Gleichgewichtsreaktion gegen die Logarithmen der Basenkonzentrationen eine Gerade erhält - ein Hinweis auf eine Basenkatalyse bei der Gleichgewichtseinstellung.^{*)}

$4 + \log k_1$

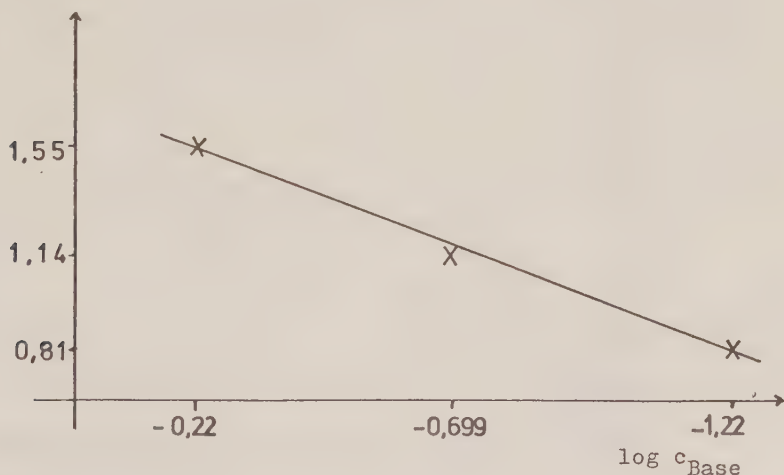
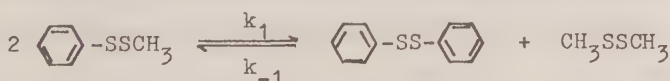


Abb. 36: Lineare Abhängigkeit der Basenkonzentration und der Geschwindigkeitskonstanten für die Reaktion



^{*)} vgl. auch Abb. 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100

II. Wenn sich Gleichung 7 bzw. 8 auch auf Dibenzylidisulfid anwenden ließe, dann sollte nach Gleichgewichtseinstellung 1 Mol Benzylmercaptid pro Mol eingesetztes Dibenzylidisulfid gefunden werden. Dies konnte ich durch zwei verschiedene Methoden zeigen:

a) Für jede Messung wurde 1 ml einer Lösung, die 0,1 m an Dibenzylidisulfid und 0,2 m an Natriummethanolat war, in bestimmten Zeitabständen zuerst mit Säure (HCl) gegen Phenolphthalein neutralisiert und anschließend mit Jodlösung titriert. Die so erhaltenen Werte für die mit Jod oxidierbaren Bestandteile wurden in Benzylmercaptidkonzentrationen umgerechnet. (Reaktions-Temp. 45°C)

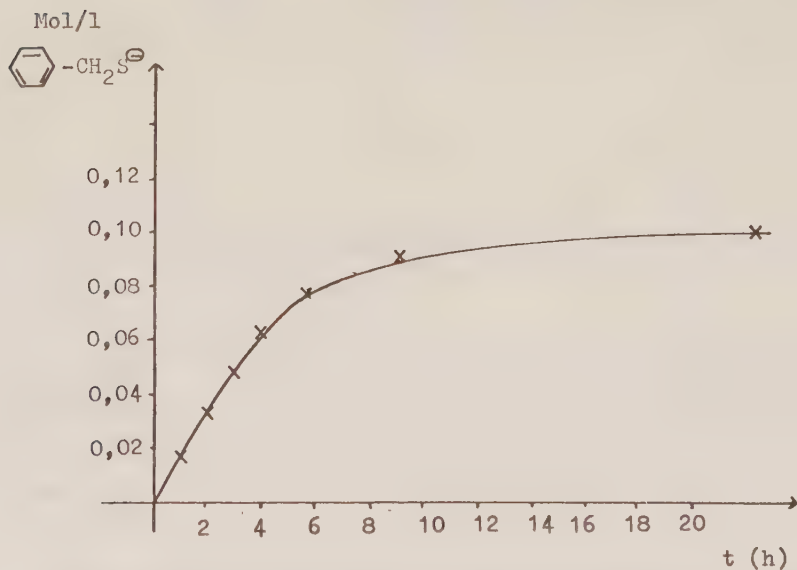


Abb. 37: Zunahme der mit Jod oxidierbaren Produkte in 0,1 m C₆H₅CH₂SSCH₂C₆H₅ und 0,2 m NaOCH₃ in Abhängigkeit von der Zeit, ausgedrückt als C₆H₅CH₂S⁻ - Konzentration. Die Kurve fällt nach 20 Stunden wieder langsam ab.

Bei Einsatz von 0,1 Mol/l Dibenzyldisulfid erhält man 0,1 Mol/l Benzylmercaptid als Maximum. Vergleicht man die Zeit, nach der dieses Maximum erreicht wird, mit den Zeiten, die in Kap. 8.4.1 (vgl.S.60) für die Gleichgewichtseinstellung von $C_6H_5CH_2SSCH_3$ in Gegenwart von äquimolaren Mengen Natriummethanolat gefunden wurden, so ergibt sich eine gewisse Übereinstimmung.

b) In einem zweiten Versuch wurde eine 0,1 m Lösung an Dibenzyldisulfid (diesmal 1 m an Methanolat) zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend fällte ich aus 10 ml dieser Lösung mit einem fünffachen Überschuß an 2,4-Dinitrochlorbenzol 1,04 mMol 2,4-Dinitrophenyl-benzylsulfid. Der erhaltene Niederschlag gab mit authentischer Substanz vermischt keine Schmelzpunktsdepression. In 10 ml 0,1 m Lösung war ursprünglich 1 mMol Dibenzyldisulfid enthalten und nach Gleichgewichtseinstellung 1,04 mMol Benzylmercaptid gefunden worden.

Die beiden Versuche a) und b) zeigen, daß die allgemeine Formulierung wie in Gl. 7



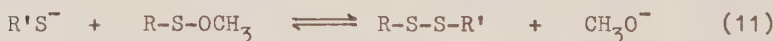
auch im Fall von Dibenzylsulfid durchaus sinnvoll ist.

Ich konnte aber den vermuteten α -Toluol-sulfensäureester weder isolieren, noch durch HFC nachweisen. Statt dessen erhielt ich stets Monothiobenzoessäure-O-methylester, der möglicherweise als Zersetzungsprodukt des Sulfensäureesters aufzufassen ist. Hierauf wird in Kapitel 8.5.5 näher eingegangen.

III. Das Verhalten von α -Toluol-sulfensäure-methylester unter den gegebenen Reaktionsbedingungen konnte nicht untersucht werden. Sulfensäureester $R-S-O-R''$, in denen R ein aromatischer¹⁰⁷⁾ oder halogenierter Alkylrest¹⁰⁸⁾ ist, sind wohlbekannt¹⁰⁹⁾. Dagegen finden sich nur wenige Referenzen, in denen die Isolierung von Sulfensäureestern mit einfachen aliphatischen Gruppen R bzw. R'' beschrieben ist (98)103)110)111)112)113). Auch dort fand ich keinen Hinweis auf die Synthese von α -Toluol-sulfensäure-methylester.

Es gelang mir nicht, analog zu den erfolgreichsten Vorschriften von I.B.Douglass¹¹²⁾¹¹³⁾ und T.L.Moore⁹⁸⁾ aus α -Toluol-sulfenylchlorid und Methanolat den gewünschten Sulfensäureester darzustellen. Bemerkenswerterweise konnte ich aber beim Aufarbeiten der Reaktionslösungen in geringer Menge Monothiobenzoesäure-O-methylester isolieren.

Die Gleichungen 10 und 11



tragen der Tatsache Rechnung, daß die Sulfensäureester durch die nukleophilen Thiolat-Anionen gespalten werden¹¹⁴⁾¹¹⁵⁾.

Die Gültigkeit der beiden Gleichungen 10 und 11 läßt sich aus den erwähnten Gründen zwar nicht am Beispiel des α -Toluol-sulfensäure-methylesters ($R = C_6H_5CH_2-$) aber am Beispiel des Benzol-sulfensäure-methylesters ($R = C_6H_5-$) zeigen:

Bei der Umsetzung dieses Esters ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-S-O-CH}_3$, 0,01 m in Methanol) mit äquimolaren Mengen eines Mercaptans konnte ich HF-chromatografisch die Bildung von Disulfiden beobachten. Durch Verwendung von Thiophenol einerseits erhielt ich ein symmetrisches Disulfid (Diphenyldisulfid), mit n-Propylmercaptan andererseits erhielt ich ein unsymmetrisches Disulfid (Phenyl-n-propyl-disulfid).

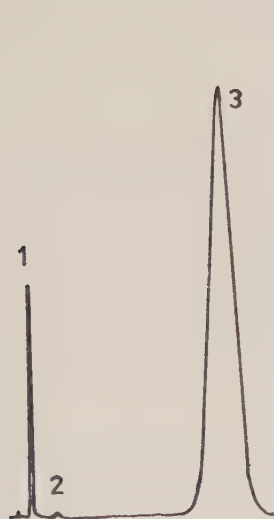


Abb. 38

Abb. 38: $\text{C}_6\text{H}_5\text{SOCH}_3$ (2)
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SSC}_6\text{H}_5$ (3)
 CH_3OH (1)

Zeit: Sofort nach Mischen
 von $\text{C}_6\text{H}_5\text{SH}$ mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{SOCH}_3$



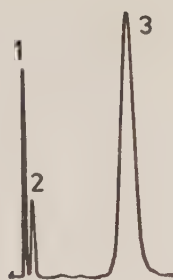
A

Abb. 39

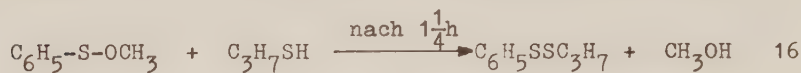
Abb. 39: $\text{C}_6\text{H}_5\text{SOCH}_3$ (2)
 $\text{C}_6\text{H}_5\text{SSC}_3\text{H}_7$ (3)
 CH_3OH (1)

Zeit: A, sofort nach Mischen
 von $\text{C}_3\text{H}_7\text{SH}$ mit $\text{C}_6\text{H}_5\text{SOCH}_3$
B, 75 min nach Mischen

B



Dabei zeigt sich, daß der Benzol-sulfensäure-methylester mit Thiophenol sofort und vollständig zum betreffenden Disulfid reagiert, mit n-Propylmercaptan hingegen erst nach 75 min das erwartete Disulfid bildet.



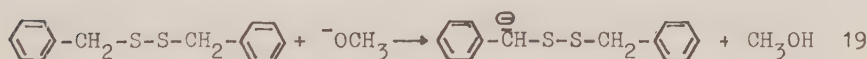
8.5.5 α -Eliminierung

Neben der in Kap. 8.5.4 geschilderten Spaltung der Disulfide an der S-S-Brücke ist bei solchen Disulfiden, die zur Schwefelbrücke aktivierte α -ständige CH-Gruppen haben, noch ein zweiter Angriff denkbar:



8.5.5.1 Carbanionbildung

In dem für die Disulfidspaltung gewählten System Methanolat/Methanol sollte die CH-Acidität des Dibenzylidisulfids groß genug sein, um eine Reaktion nach 19 zuzulassen:



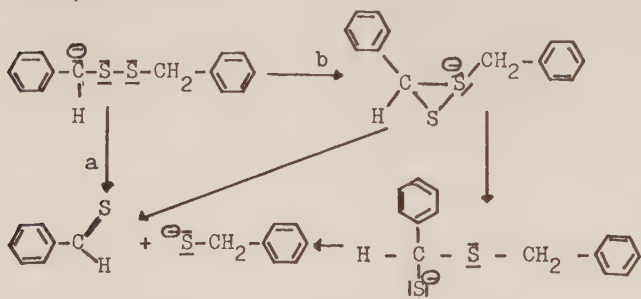
Ich konnte diese Vermutung durch die Isolierung von Methanol als Reaktionsprodukt bestätigen (vgl. 8.5.1.8)

Das Carbanion selbst ist zwar mesomeriestabilisiert, kann jedoch nur durch seine Folgeprodukte erfaßt werden.



8.5.5.2 Folgen der Carbanionbildung

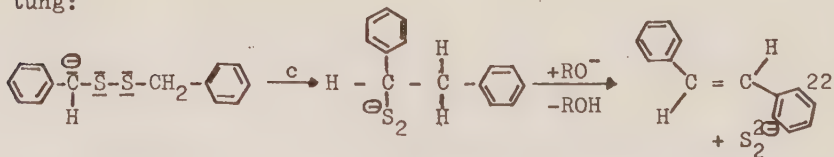
Das nach Gleichung 18 und 19 gebildete Carbanion kann auf verschiedenen Wegen weiterreagieren (Gleichungen 21 und 22):



21

Der Weg über das Dithiiran-Anion (b) bzw. das Halbmerkap-
tal wurde in Anlehnung an die bereits zitierten Arbeiten⁹¹⁻⁹³⁾
formuliert.

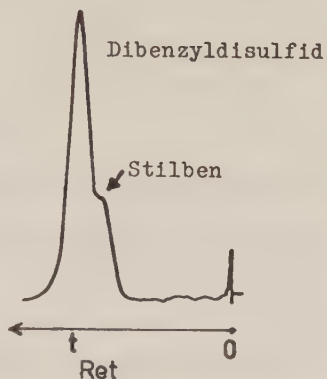
Nach meinen Beobachtungen ist jedoch eine Reaktion zu
Stilben (Gl. 22), wie sie von T.J.Wallace et al.⁹⁰⁾ bei der
Reaktion von Dibenzyldisulfid mit Kalium-tert.-Butanolat
in DMF gefunden wurde, höchstens von untergeordneter Bedeu-
tung:



Unter den von mir angewendeten Reaktionsbedingungen (Na-
triummethanolat/Methanol) konnte ich durch HFC kein Stilben
nachweisen, obwohl dies in den von T.J.Wallace et al.⁹⁰⁾

angegebenen Konzentrationen (17 %) durch ^1H -NMR-Spektroskopie und HFC leicht möglich sein sollte:

Abb. 40 : HF-Chromatogramm einer Lösung, die 17 % Stilben bezogen auf Dibenzyldisulfid enthält. Trennbedingungen wie bei der Untersuchung der Spaltung von Dibenzyldisulfid (vgl. Exp. Teil)

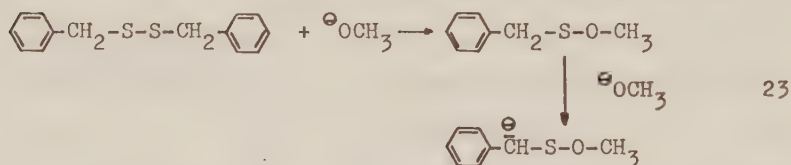


Für Dibenzyldisulfid wurden jedoch stets eindeutige peaks (d.h. solche ohne Schulter) erhalten, und ich konnte Stilben nur aus dem Rückstand der zur Trockne eingedampften Reaktionslösungen isolieren. (vgl. Kap. 8.5.1.6). Diese Beobachtung verwundert nicht, denn unter den Bedingungen, die T.J.Wallace et al.⁹⁰⁾ angeben, ist K-t-Butanolat stärker basisch als nukleophil, so daß die CH-acide Reaktivität des Dibenzyldisulfids zum tragen kommt. Im System Methanolat/Methanol ist CH_3O^- gut solvatisiert und erst beim Eindampfen von Reaktionslösungen überwiegt seine Reaktion als Base.

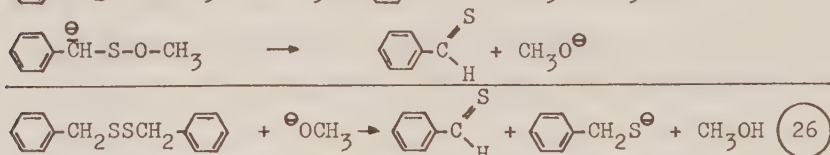
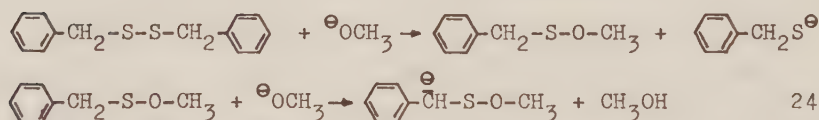
8.5.5.3 Carbanion aus α -Toluol-sulfensäure-methylester

An dieser Stelle muß nochmals kurz auf den bereits erwähnten Sulfensäureester eingegangen werden, denn auch

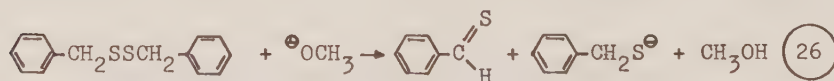
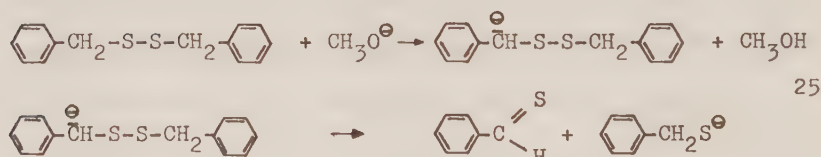
bei ihm ist die Bildung eines Carbanions möglich:



Ein Vergleich der Schemata 24 und 25 zeigt, daß in beiden Fällen die selbe Bruttogleichung 26 resultiert:



und



Es gelingt also nicht, aufgrund der Reaktionsprodukte einen der beiden Reaktionsmechanismen auszuschließen.

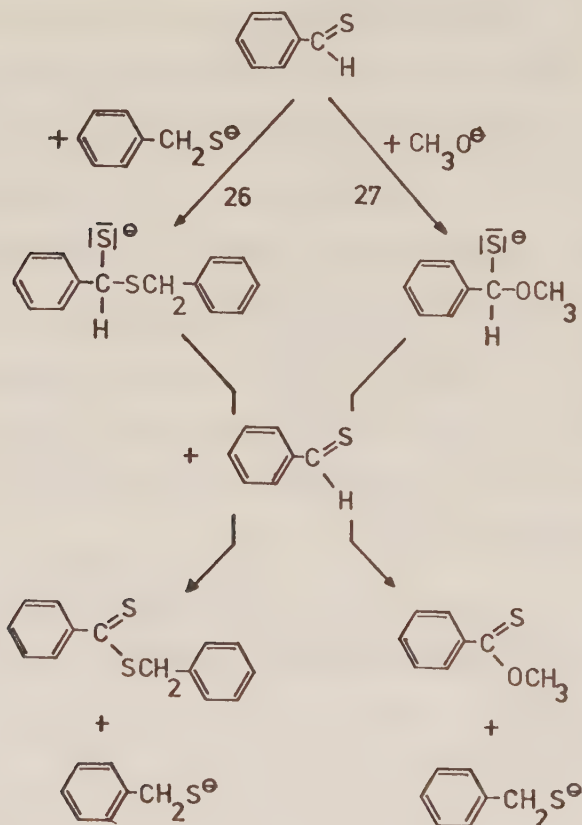
8.5.5.4 Hinweise auf die Bildung von Thiobenzaldehyd

Die in den Kapiteln 8.5.1 und 8.5.2 aufgeführten Verbindungen, insbesondere der Dithiobenzoessäure-benzylester (und seine Hydrolyseprodukte Dithiobenzoessäure und Benzylmercaptan), der Monothiobenzoessäure-O-methylester, sowie Benzoesäure und Benzaldehyd, lassen sich am einfachsten vom Thiobenzaldehyd ableiten, der sowohl bei der Reaktionstemperatur als auch im vorliegenden alkalischen Medium unbeständig ist.

Monomerer Thiobenzaldehyd konnte bisher nur kurzzeitig (durch Blitzlichtphotolyse) und bei -196°C UV- und IR-spektrometrisch nachgewiesen werden¹¹⁶⁾¹¹⁷⁾. Ein früherer Versuch zur Darstellung von monomerem Thiobenzaldehyd stammt von J.H.Wood et al.¹¹⁸⁾: Sie konnten durch thermische Zersetzung von trimerem Thiobenzaldehyd unter anderem Dithiobenzoessäure-benzylester isolieren.

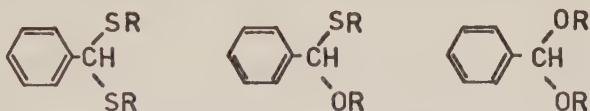
Es ist daher naheliegend anzunehmen, daß sich der monomere Thiobenzaldehyd unter den gegebenen Reaktionsbedingungen (vgl. S.67) zu trimerem Thiobenzaldehyd als Zwischenprodukt stabilisiert. Dieses ist aber nicht der Fall: Wenn ich 0,3 Mol Natriummethanolat in Methanol auf 0,1 Mol trimeren Thiobenzaldehyd einwirken ließ, konnte ich selbst nach einstündigem Erhitzen keine Reaktion beobachten, die sich durch Rotfärbung der Reaktionslösung hätte bemerkbar machen müssen. Außerdem konnte ich aus keinem Reaktionsansatz für die Disulfidspaltung trimeren Thiobenzaldehyd isolieren.

Legt man nun die Bildung von monomerem Thiobenzaldehyd zugrunde, so erklärt sich die Bildung von Dithiobenzoessäurebenzylester und Monothiobenzoessäure-O-methylester durch folgendes Schema:



Die Gleichungen 26 und 27 beschreiben die Bildung von Mono- bzw. Dithiobenzoäsurester durch Disproportionierung des Thiobenzaldehyds. Dies scheint mir aus folgenden Gründen sinnvoll zu sein:

1. Bei Mercaptalisierung oder Acetalisierung des Thiobenzaldehyds hätten diese im Basischen beständigen Reaktionsprodukte gefunden werden müssen. Dies war aber nicht der Fall.

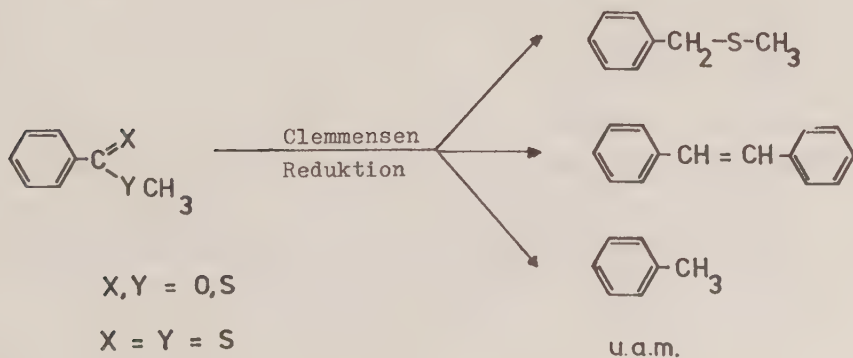


28

2. Die bei der Disproportionierung intermediär auftretenden Hydridionen sind möglicherweise in der Lage den Dithiobenzoessäure-benzylester und den Monothiobenzoessäure-O-methylester sowie dessen Thion/Thiol-Umlagerungsprodukt, den Monothiobenzoessäure-S-methylester, zu reduzieren:

$C_6H_5-CH_2-S-CH_3$, Stilben und insbesondere $C_6H_5-CH_3$ könnten dann als die Reduktionsprodukte dieser Ester aufgefaßt werden ⁺⁾ .

⁺⁾ vgl. Lit. 121



Mit Hilfe der HFC gelang es mir aber nur, die zeitabhängige Bildung eines der beiden Ester aus Dibenzylidisulfid zu verfolgen, nämlich des Monothiobenzoessäure-O-methylesters:

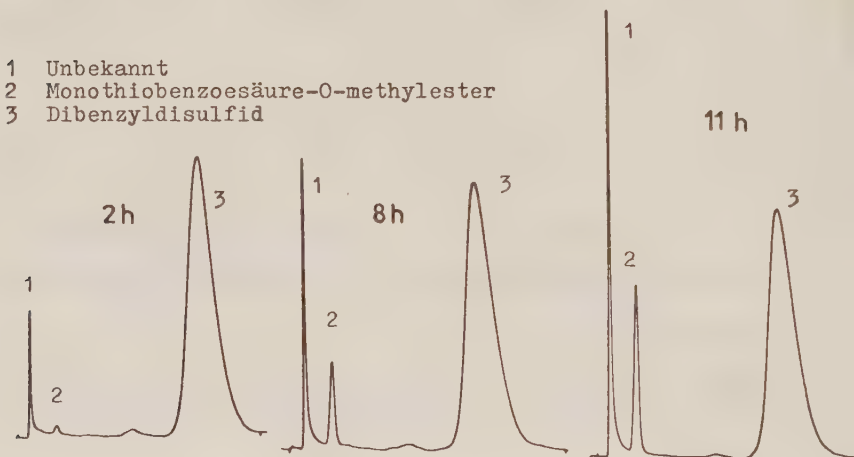


Abb. 41: HF-Chromatogramme einer Reaktionsmischung von 0,02 Mol/l Dibenzylidisulfid und 0,4 Mol/l NaOCH_3 in Methanol, Zeit seit Reaktionsbeginn wie angegeben.

Während die beiden letzten peaks der in Abb.41 gezeigten HF-Chromatogramme sofort dem Dibenzylidisulfid bzw. dem Monothiobenzoessäure-O-methylester zugeordnet werden konnten, war die Verbindung, die die erste Fraktion bildete, zunächst unbekannt. Es konnte sich aber nicht um Natriummethanolat handeln, denn die von dieser Verbindung verursachte Fläche sollte in der eingesetzten Konzentration etwa 8000 Flächen-

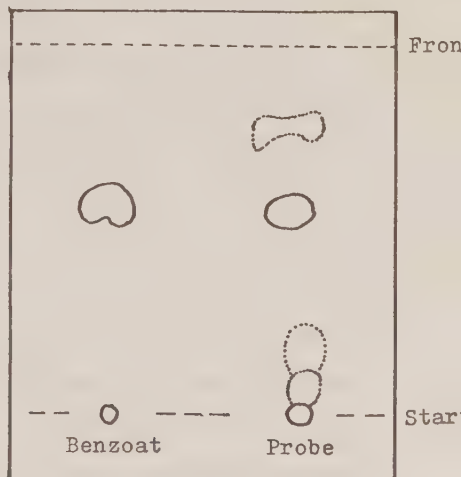
einheiten nicht übersteigen. Es wurden aber Werte von über 200 000 Flächeneinheiten erhalten, was ohne Zweifel auf das Vorliegen einer aromatischen Verbindung hindeutete.

Auf zwei voneinander unabhängigen Wegen konnte ich zeigen, um welche Verbindung es sich handelt:

1) Durch Auffangen der 1. Fraktion aus mehreren Messungen und Aufnahme eines UV-Spektrums gelang es, auch diesen peak zuzuordnen: es handelt sich um Benzoesäure.

2) Auch ein Dünnschichtchromatogramm der gesammelten ersten Fraktionen zeigte den gleichen R_f -Wert wie eine Vergleichslösung von Benzoesäure in Natriummethanolat/Methanol.

Abb. 42: Dünnschichtchromatogramm der gesammelten ersten Fraktionen (Kieselgel GF 254-Fertigplatten, Äthanol:Wasser:Ammoniak=100:12:16)



Trägt man jetzt die molaren Konzentrationen der gebildeten Benzoesäure (errechnet aus der jeweiligen Fläche) gegen die Reaktionszeit auf, so ergibt sich folgendes Bild

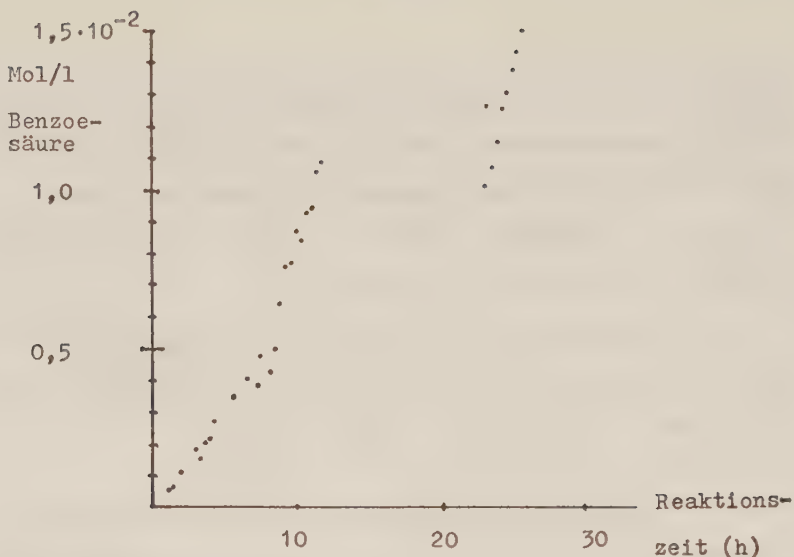


Abb. 43: Zeitabhängige Zunahme der Benzoessäurekonzentration in der Reaktionslösung (0,02 m Dibenzylidisulfid, 0,4 m Natriummethanolat in Methanol)

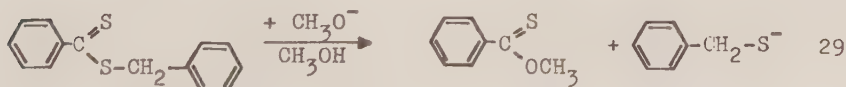
Die beobachtete Unstetigkeit im Kurvenverlauf läßt sich nur folgendermaßen erklären: Während der ersten 11,7 Stunden wurde das Reaktionsgefäß in bestimmten Zeitabständen zur Probeentnahme geöffnet. So war ständig Zutritt von Luft-sauerstoff möglich. Über Nacht blieb das Gefäß dauernd ver-schlossen und wurde erst wieder zur Messung am nächsten Morgen geöffnet. Von da an konnte wieder bei jeder Probe-entnahme Reaktion mit Luftsauerstoff eintreten, und die Bildung der Benzoessäure setzte sich mit etwa der gleichen Ge-schwindigkeit fort wie am Tag zuvor.

Da weder Thionbenzoessäure-methylester noch Benzylmerkap-tid unter den vorliegenden Bedingungen so schnell oxidiert

wurden halte ich es für möglich, daß das Auftreten von Benzoesäure ein Hinweis auf Thiobenzaldehyd als instabiles Zwischenprodukt ist.

Durch diese Beobachtungen konnte ich also die in Gl.27 formulierte Bildung von Monothiobenzoesäure-O-methylester als Zersetzungsprodukt von Thiobenzyldehyd unterstützen. Nach Gl.26 sollte aber auch Dithiobenzoesäure-benzylester bei der Disproportionierung von Thiobenzaldehyd auftreten. Da sich aber in der Reaktionslösung HF-chromatografisch nur der Monothiobenzoesäure-O-methylester nachweisen ließ und aus den typischen Reaktionslösungen stets nur kleine Mengen des Dithiobenzoesäure-benzylesters isoliert werden konnten, schien es mir notwendig das Verhalten dieser Verbindung unter den Bedingungen der Disulfidspaltung zu untersuchen.

Die HFC erwies sich auch in diesem Fall als das Mittel der Wahl, denn es gelang mir mit dieser Methode die vermutete Umesterung von Dithiobenzoesäure-benzylester zu Monothiobenzoesäure-O-methylester durch Methanolat in Methanol nachzuweisen und kinetisch zu erfassen:



Ich verfolgte diese Umesterung in der gleichen Weise wie sie in Kap. 8.3 (S.36) für die Disulfidspaltung beschrieben wurde: Äquimolare Mengen der Reaktanden (hier 0,006 Mol/l) wurden in Methanol gelöst, von Zeit zu Zeit eine Probe entnommen (hier jeweils 5 µl) und HF-chromatografisch getrennt. Die den einzelnen Verbindungen zugeordneten Peakflächen wurden dann registriert und ausgewertet. Zur Auswertung ging ich folgendermaßen vor:

Da die meisten basischen Esterhydrolysen und Umesterungen nach dem B_{AC}^2 -Mechanismus verlaufen (Basische, bimolekulare Spaltung der Acyl/Sauerstoff-Bindung, hier also analog für Thioacyl/Schwefel-Bindung), schien es mir sinnvoll auch im vorliegenden Fall nach diesem Mechanismus zu suchen.

1. Die Reaktionsprodukte (Benzylmercaptid und Monothiobenzoessäure-O-methylester) deuten auf die Spaltung der Thioacyl/Schwefel-Bindung.

2.a) Beim Auftragen von $\log C_{\text{Dithiobenzoessäureester}}$ gegen die Zeit sollte man eine Gerade erwarten, was einer Reaktion erster Ordnung bezüglich eines der beiden Ausgangsprodukte entspricht. Nach Abb.44 trifft dies zu.

2.b) Beim Auftragen von $1/C_{\infty} - C_t$ für C = Konz. von $C_6H_5C^{\bullet S}_{\text{OCH}_3}$ gegen die Zeit wird eine Gerade erhalten, wenn eine Reaktion zweiter Ordnung bezüglich eines Reaktionsprodukts vorliegt. Nach Abb.45 trifft auch das zu.

$\log C_{\text{Dithiobenzoesäure-benzylester}}$

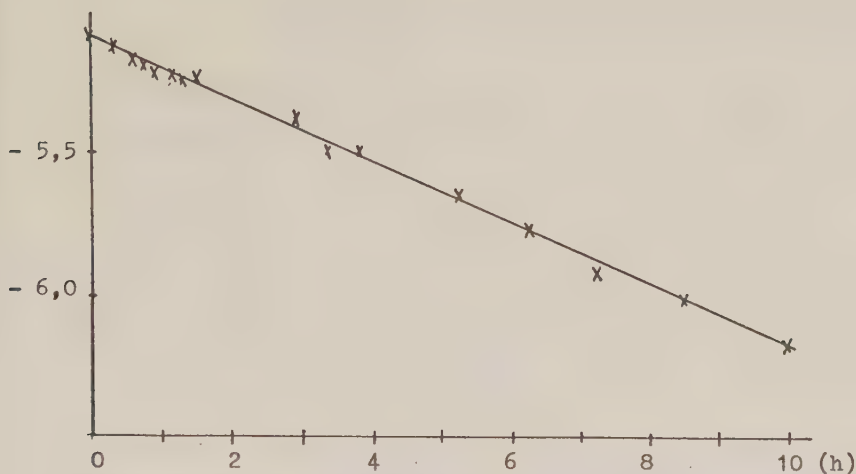


Abb.44 Logarithmus der Konzentration von Dithiobenzoesäure-benzylester vs. Zeit

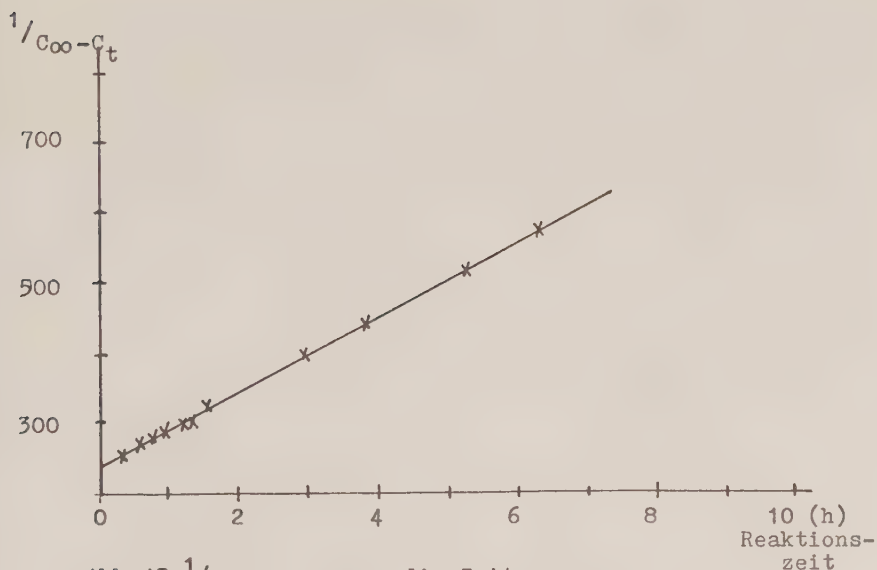


Abb.45 $1/(C_{\infty} - C_t)$ gegen die Zeit,

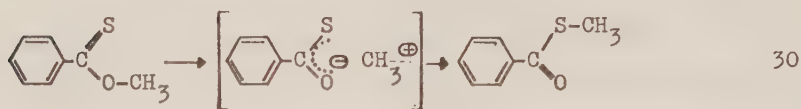
$C = \text{Konzentration von } C_6H_5C(S)OCH_3$

Vergleiche hierzu K.Schwetlick (Lit.86, da S.38)

8.5.5.5 Diskussion weiterer Reaktionsprodukte

Wie in Kap. 8.5.1 aufgeführt, konnten noch Thiolbenzoesäure-methylester und Benzyl-methyl-sulfid als Reaktionsprodukte gefunden werden.

Obwohl der Thionbenzoesäure-methylester auch im Alkalischen eine beachtliche Stabilität besitzt, sollte doch nicht ausgeschlossen werden, daß im stark alkalischen Milieu eine Thion-Thiol-Umlagerung stattfinden kann¹¹⁹⁻¹²³⁾: +)



Die Methylgruppenwanderung könnte dann möglicherweise Anlaß zur Bildung von Benzyl-methyl-sulfid geben.

Zur Prüfung der in Gl. 30 postulierten Thion-Thiol-Umlagerung unter den Bedingungen der Disulfidspaltung setzte ich in siedendem Methanol äquimolare Mengen Natriummethanolat einmal mit Thionbenzoesäure-methylester und einmal mit Thiolbenzoesäure-methylester um und untersuchte die Reaktionsprodukte NMR-spektroskopisch. In beiden Fällen bildete sich mit unterschiedlicher Reaktionsgeschwindigkeit u.a. Benzoesäuremethylester: Der Thiolester war nach 30 Minuten fast vollständig umgesetzt, den Thionester konnte ich noch nach dreistündigem Erhitzen unter Rückfluß zu mehr als 50 % in der Reaktionslösung nachweisen.

+) Hier formal als Methylgruppenwanderung wiedergegeben.

Während sich der Thiolester rasch zum Benzoesäure-methylester umsetzt, muß beim Thionester zunächst die geschwindigkeitsbestimmende Umlagerung zum Thiolester ablaufen. Die rasche Umesterung des Thiolesters zum Benzoesäure-methylester beobachteten auch R. Mayer und S. Scheithauer⁺⁾ bei der Aminolyse von Thiocarbonsäureestern in Methanol.

Ich kann also mit Sicherheit annehmen, daß auch im vorliegenden Fall eine Thion-Thiol-Umlagerung stattfindet. Nun galt es noch zu beweisen, daß dabei anwesendes Benzylmercaptid zu Benzyl-methyl-sulfid methyliert wird. Dies gelang mir sofort durch die Hochdruckflüssigchromatografie, da mir die Retentionszeiten der in Frage kommenden Verbindungen bekannt waren.

Es scheint daher sinnvoll, unter den Bedingungen der Disulfidspaltung auch diesen Weg für die Bildung von Benzyl-methyl-sulfid anzunehmen.

Eine weitere Möglichkeit, bei der intermediär Methylgruppen wandern, ist die Umlagerung des Sulfensäureesters zum Sulfoxid:

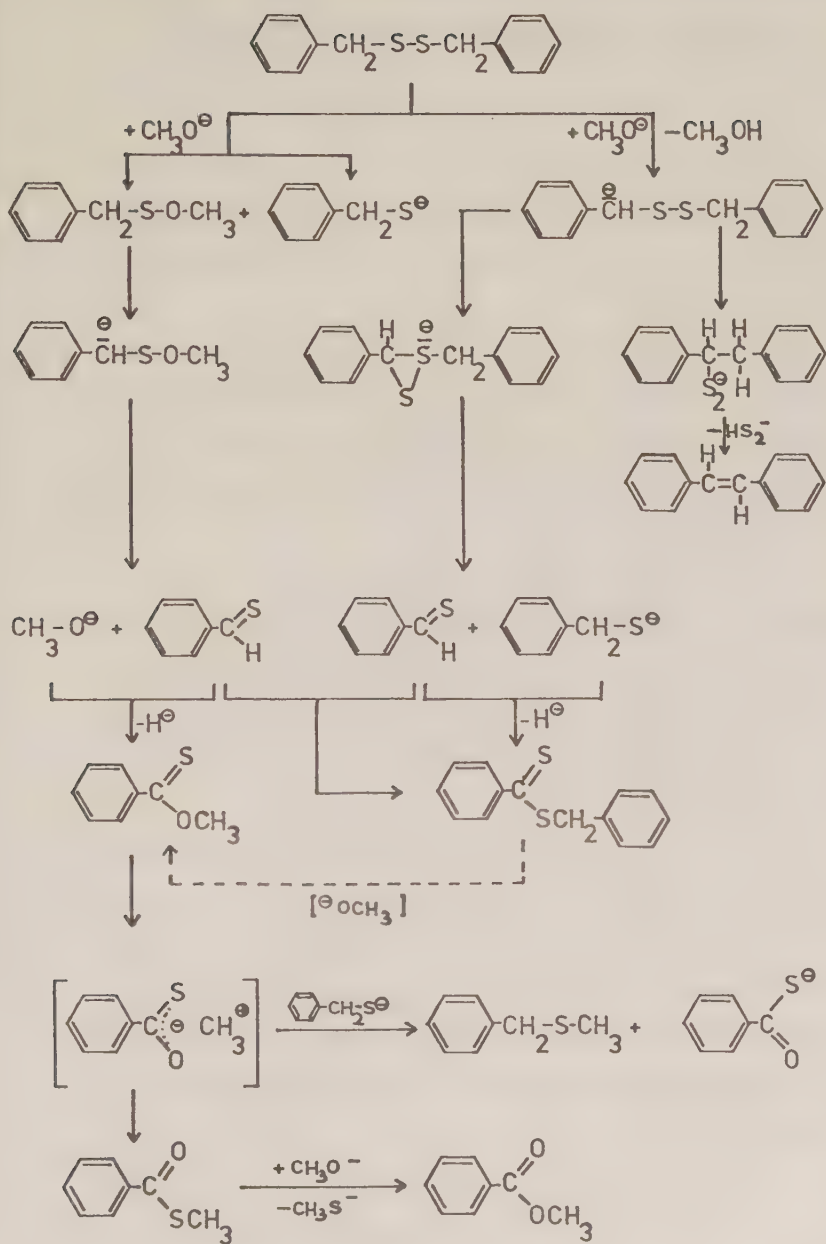


^{+) R. Mayer, S. Scheithauer, Z.Chem., 12, 133 (1972)}

In den verwendeten Reaktionslösungen sollte das Sulfoxid eigentlich stabil sein. Ich konnte aber keinen Hinweis auf diese Verbindungen finden. Diese Beobachtung machte auch E.G.Miller et al.¹²⁴⁾ bei der Zersetzung des isomeren Methansulfensäure-benzylesters $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{-O-S-CH}_3$ (17 Tage bei Raumtemperatur). Bemerkenswerterweise konnten sie ebenfalls $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S-CH}_3$ als Reaktionsprodukt nachweisen.

8.5.5.6 Schlußfolgerung

Die vorliegenden Ergebnisse können meiner Ansicht nach am besten durch folgendes Schema zusammengefaßt werden:



8.6 Reaktion von Dibenzyl-disulfid mit anderen symmetrischen Disulfiden in Gegenwart von Natriummethanolat

Am Beispiel des Benzyl-methyl-disulfids (Kap. 8.4) konnte ich zeigen, daß mit dem von mir gewählten chromatografischen System die gleichzeitige Beobachtung von Symmetrisierungs- und Nebenprodukten auf erhebliche Schwierigkeiten stößt.

Im vorangegangenen Kapitel (8.5) habe ich dann das Verhalten von Dibenzyl-disulfid unter den Bedingungen der Symmetrisierung von Disulfiden beschrieben. Es gelang mir nachzuweisen, daß dabei eine Reihe von unerwarteten Nebenprodukten gebildet wird.

Mit den dort gewonnenen Erkenntnissen war es mir jetzt möglich, an den beiden Gemischen 1. Diäthyl-disulfid und 2. Dipropyl-disulfid mit Dibenzyl-disulfid die Asymmetrisierung und gleichzeitig die Entstehung des hauptsächlich anfallenden Nebenproduktes, des Monothiobenzoessäure-O-methylesters zu verfolgen.

In den Abb. 42 und 43 sind Chromatogramme von Proben zusammengefaßt, die den Reaktionsgemischen zu verschiedenen Zeiten entnommen worden sind. Die Wahl der Disulfide zeigte, daß hier die Retentionszeiten aller möglichen Produkte genügend weit auseinander lagen. Dadurch konnte eine ausgezeichnete Auftrennung der Einzelkomponenten erreicht werden.

- 1 = Natriummethanolat
- 2 = Diäthyl-disulfid
- 3 = Monothiobenzoessäure-O-methylester
- 4 = Äthyl-benzyl-disulfid
- 5 = Dibenzyl-disulfid



Abb. 46: HF-Chromatogramme einer Reaktionsmischung von 0,025 Mol/l Diäthyl-disulfid, 0,025 Mol/l Dibenzyl-disulfid und 0,25 Mol/l Natriummethanolat in Methanol, Zeit seit Reaktionsbeginn wie angegeben.

- 1 = Natriummethanolat
- 2 = Monothiobenzoessäure-O-methylester
- 3 = Dipropyldisulfid
- 4 = Benzyl-propyl-disulfid
- 5 = Dibenzyl-disulfid



Abb. 47: HF-Chromatogramme einer Reaktionsmischung von 0,025 Mol/l Dipropyldisulfid, 0,025 Mol/l Dibenzyl-disulfid und 0,25 Mol/l Natriummethanolat in Methanol, Zeit seit Reaktionsbeginn wie angegeben.

Zusammenfassung

Da mir keine der in der Literatur beschriebenen Untersuchungsmethoden geeignet schien, über längere Zeit und ohne wesentliche Zerstörung des Reaktionssystems das Verhalten von symmetrischen und unsymmetrischen Disulfiden zu beobachten, suchte ich nach analytischen Methoden, die in der Lage waren, diese Bedingungen zu erfüllen.

Anhand von zwei Beispielen unsymmetrischer Disulfide konnte ich zeigen, daß der NMR-Spektroskopie bei der Untersuchung von Symmetrisierung und Asymmetrisierung von Disulfiden enge Grenzen gesetzt sind. An den Beispielen konnten die Gründe hierfür dargelegt werden. In einem Fall ist die Anwendung der ^1H -NMR-Spektroskopie wenigstens als Vergleichsmethode möglich.

Die Hochdruckflüssigchromatografie (HFC) stellte sich als die beste Untersuchungsmethode heraus, da sie alle gestellten Bedingungen erfüllte und zudem die Möglichkeit bot, in Kombination mit Flüssigscintillationsmessung (LSC) radioaktive Verbindungen einzusetzen.

Mit Hilfe dieser Methode gelang es mir festzustellen, welchen Einfluß Hydroxyl- bzw. Methylierungen auf fünf verschiedene Disulfide haben. In einem Fall war auch die Kinetik der Symmetrisierung zu erfassen. Hierfür notwendige Voraussetzungen konnten durch den Einsatz eines radioaktiv markierten Disulfids geschaffen werden.

Ebenfalls mit markierten Disulfiden und durch die HFC-LSC-Kombination konnte gezeigt werden, daß nur bei An-

nahme einer linearen Struktur oder Disulfide und eines Angriffs des Nucleophils an der S-S-Brücke die Versuchsergebnisse richtig wiedergegeben werden.

Für die Spaltung von Dibenzylidisulfid mit Methanolationen konnte ein einleuchtendes Reaktionsschema abgeleitet werden.

Aus einer Reihe von Synthesen unsymmetrischer Disulfide wählte ich nach radiochemischen Gesichtspunkten diejenigen aus, die für die Darstellung der gewünschten S-35 markierten Disulfide geeignet sind. Es war für einen dieser Synthesewege notwendig, das bisher noch nicht beschriebene N-(Methylthio-)phthalimid herzustellen.

Experimenteller Teil

Allgemeine Bemerkungen

Die ^1H -NMR-Spektren wurden mit dem Kernresonanzspektrometer T-60 der Firma Varian gemessen. Wenn nicht anders vermerkt, betrug die Meßtemperatur 40°C und diente TMS als innerer Standard.

Die Abkürzungen bei den angegebenen chemischen Verschiebungen haben folgende Bedeutungen:

S = Singulett D = Dublett T = Triplett Q = Quadruplett
und M = Multiplett

Alle angegebenen Werte verstehen sich in ppm der δ -Skala.

Die Elementaranalysen wurden mit dem "185 Carbon-Hydrogen-Analyzer" der Firma Hewlett-Packard am hiesigen Institut durchgeführt.

Die UV-Messungen wurden mit den Zeiss-Spektralphotometern RPQ 20 und PMQ II durchgeführt.

Die Schmelzpunkte ermittelte ich mit dem Linström-Gerät. Sie sind unkorrigiert angegeben.

9. Experimentelle Durchführung der HFC-Messungen

9.1 Zubereitung der Proben für kinetische Messungen

Ausgehend von 1,0 mMol Disulfid / 5 ml Methanol (A) (entspricht: 0,2 Mol/l) wurden von (A) jeweils 0,5 ml nach Zusatz der entsprechenden Basenmenge (1-, 3-, 10- und 30facher Überschuß) zu 5 ml Lösungsmittel verdünnt (B). Für die Versuche in reinem Methanol wurden Lösungen von Natriummethanolat in Methanol (p.a.) bzw. Kaliumhydroxid in Methanol (p.a.) hergestellt, zur Untersuchung in Methanol/Wasser wurden Lösungen von Kaliumhydroxid bzw. des betreffenden Disulfids in 65 %igem wässrigen Methanol verwendet. Durch Mischen berechneter Mengen Base und Disulfid wurden die in Tabelle 5 angegebenen Konzentrationen erhalten (siehe nächste Seite).

Alle Proben wurden in 5 ml Meßkölbchen, die mit einem Glasstopfen verschlossen waren, bei 42°C ($\pm$ 3°C nach eigener Messung) in einem Wasserbad aufbewahrt.

Von den so hergestellten Proben wurden für eine Trennung (= ein Meßwert) je 5 µl mit einer 10 Mikroliter-Hamilton-Spritze entnommen und sofort in den Flüssigchromatografen eingespritzt. Da der auf der Säule herrschende Druck im Bereich von 800 bis 1200 PSI (pound per square-inch = 50 bis 100 atm) lag, konnte dies ohne Komplikationen durchgeführt werden.

Tabelle 5

Proben- bezeichnung	Disulfidkonzentration	Basenkonzentration
	a) in reinem Methanol	
	$C_6H_5-S-S-CH_3$	CH_3O^-
167/I/o	0,02 mol/l	- +)
167/I/1	0,02 mol/l	0,02 mol/l
167/I/3	0,02 mol/l	0,06 mol/l
167/I/10	0,02 mol/l	0,2 mol/l
317/I/o	0,02 mol/l	- +)
317/I/1	0,02 mol/l	0,02 mol/l
317/I/3	0,02 mol/l	0,06 mol/l
317/I/10	0,02 mol/l	0,2 mol/l
317/I/30	0,02 mol/l	0,6 mol/l
78/I/o	0,02 mol/l	- +)
	$C_6H_5-S-S-CH_3$	OH^-
167/II/1	0,02 mol/l	0,02 mol/l
167/II/3	0,02 mol/l	0,06 mol/l
167/II/10	0,02 mol/l	0,2 mol/l
	$C_6H_5-CH_2-S-S-CH_3$	CH_3O^-
187/I/o	0,02 mol/l	- +)
187/I/1	0,02 mol/l	0,02 mol/l
187/I/3	0,02 mol/l	0,06 mol/l
187/I/10	0,02 mol/l	0,2 mol/l
187/I/30	0,02 mol/l	0,6 mol/l
	b) in 65-proz. Methanol	
	$C_6H_5-S-S-CH_3$	OH^-
1512/II/o	0,02 mol/l	- +)
1712/II/o	0,02 mol/l	- +)
1812/II/1	0,02 mol/l	0,02 mol/l
1912/II/3	0,02 mol/l	0,06 mol/l
2012/II/10	0,02 mol/l	0,2 mol/l
2112/II/30	0,02 mol/l	0,6 mol/l

+) Bezugsstandards

9.2 Qualitative Auswertung der Flüssigchromatogramme

Die HFC-Trennungen wurden mit den beiden Geräten Du-Pont LC 830 und 841 durchgeführt, deren Funktionsweise bereits in Abschnitt 8.1 detailliert beschrieben wurde. Dabei bestanden folgende gerätebedingten Voraussetzungen:

Säule: Länge: 0,5 m, Innendurchmesser: 2,1 mm
 Füllung: 1 % Octadecylsilan auf Zipax^R
 (Teilchengröße ca. 30 μ),
 "reversed-phase-chromatography" mit unpolarer stationärer Phase und polarer mobiler Phase

Detektor: UV-Detektor, Wellenlänge: 254 nm konst.

Säulentemperatur: 42°C ($\pm$ ca. 1°C nach eigener Messung)
 (LC 830), Raumtemperatur: 25°C ($\pm$ ca. 2°C) (LC 841)

Festlegung des Elutionsmittels und der Durchflußgeschwindigkeit.

Um eine gute Auftrennung eines Gemisches verschiedener Disulfide zu erreichen, wurden diverse Methanol/Wasser-Mischungen als Eluentien bei verschiedenen Drücken (und dementsprechend verschiedenen Durchflußgeschwindigkeiten) auf ihre Trenneigenschaften hin untersucht. (Methanol/Wasser-Mischungen werden vom Hersteller bei Verwendung von Octadecylsilansäulen für "reversed-phase-chromatography" empfohlen).

Für das später zu untersuchende Gemisch von Dimethyl-, Diphenyl- und Methyl-phenyl-disulfid wurden bei 42°C für

Durchflußgeschwindigkeiten von 0,9 bis 1,1 ml/min Retentionszeiten in folgenden Grenzen ermittelt:

Tabelle 6: Retentionszeiten von drei Disulfiden in Abhängigkeit von Elutionsmittel und Durchflußgeschwindigkeit (42°C). Zeitangaben in Sekunden:

V-% CH ₃ OH	V-% H ₂ O	CH ₃ OH	CH ₃ SSCH ₃	C ₆ H ₅ SSCH ₃	C ₆ H ₅ SSC ₆ H ₅
75	25	50-55	50-55	65	- 75
60	40	50-55	55-60	90-105	230-260
50	50	50-60	60-65	115-140	460-500
40	60	55-60	80-90	300	600

Die Wahl fiel auf eine Elutionsmittelzusammensetzung von 50/50 Methanol/Wasser (v/v), da damit bei 25°C (LC 841) und 42°C (LC 830) die besten Trennungen und gute Reproduzierbarkeit erreicht wurden.

Die mit diesem Elutionsmittelgemisch erreichte Trennung von Methyl-phenyl-disulfid und seinen Symmetrisierungsprodukten Dimethyldisulfid bzw. Diphenyldisulfid bei 42°C ist in Abb. 48 wiedergegeben (siehe nächste Seite). Es ist deutlich zu sehen, daß drei Verbindungen ausreichend voneinander getrennt werden.

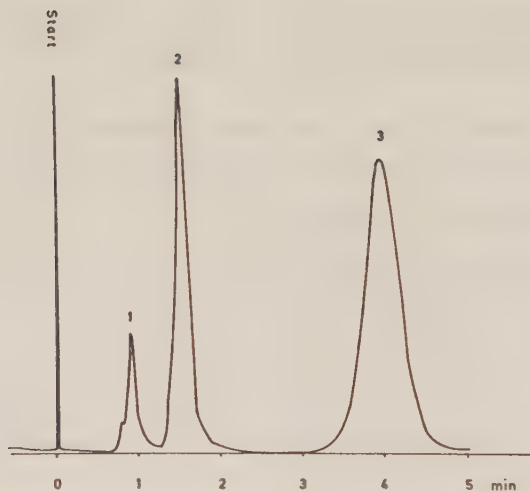


Abb. 48: Chromatogramm einer Mischung der drei Disulfide:

- 1 Dimethyldisulfid (Schulter = Methanol)
- 2 Methyl-phenyl-disulfid
- 3 Diphenyldisulfid

Um die Trennleistung des gewählten Elutionsmittels bei 42°C weiter zu überprüfen, wurden die Retentionszeiten anderer Disulfide, die für spätere Untersuchungen in Betracht kommen, bestimmt.

Das Ergebnis dieser Versuche zeigte, daß Äthyl-methyl-, Äthyl-phenyl-, Benzyl-phenyl- und Methyl-phenyl-disulfid im Gemisch nebeneinander nachgewiesen werden können. Abb. 7a zeigt das Chromatogramm einer Mischung dieser vier Disulfide.

9.3 Quantitative Auswertung

Grundsätzlich bereitet die quantitative Auswertung von Flüssigchromatogrammen mit Hilfe eines elektronischen Integrators keine Schwierigkeiten, außerdem ist diese Methode derzeit die genaueste und schnellste. Im allgemeinen arbeitet man dabei mit einem inneren Standard, wodurch die Ungenauigkeiten, die zwangsläufig bei Herstellung, Entnahme und Einspritzen der Probe auftreten, ausgeglichen werden können und die systemabhängigen Schwankungen der Trennbedingungen nicht so sehr ins Gewicht fallen.

Bei den beschriebenen Versuchen sollte aber auf einen inneren Standard bewußt verzichtet werden, um mögliche Verfälschungen des Reaktionsverhaltens in jedem Fall zu vermeiden.

Um trotzdem genaue Werte für die Konzentrationen von Ausgangs- und Endprodukten zu erhalten, wurde folgendermaßen verfahren:

1. 0,5 ml von (A) (vgl. Abschnitt 9.2) wurden mit 4 ml Methanol verdünnt, davon 4,5 μ l eingespritzt und aufgetrennt. Die so erhaltene peak-Fläche entspricht dann genau der Fläche, die nach Basenzusatz und Verdünnen mit weiterem Lösungsmittel auf 5 ml bei Entnahme von 5 μ l erhalten wird, in beiden Fällen also 1 % der Gesamtmischung. Eine Meßreihe (also z.B. 317/I/10) wurde dann immer auf den Mittelwert von drei solchen Ausgangswerten bezogen.
2. Jeden Tag wurden gleiche Bedingungen (Durchflußgeschwindigkeit, Eluatzusammensetzung, Temperatur etc.) rekonstru-

iert, was durch Messung der Retentionszeit von Standardlösungen von Methyl-phenyl- bzw. Diphenyldisulfid geschah. Solche Standardlösungen wurden in Tabelle 5 (Abschnitt 9.1) jeweils mit der Endziffer Null bezeichnet, z.B. 167/I/0.

Diese Methode entspricht der Anwendung eines externen Standards.

Auf diese Weise werden für 30 Einzelmessungen nur insgesamt 3 % der Reaktionsmischung (B) benötigt; die ursprünglich gesetzte Bedingung, daß die Reaktionslösung über längere Zeit ohne Zerstörung erhalten bleiben sollte, ist dadurch erfüllt.

9.3.1 Fehlerabschätzung

Der sog. "response-factor", der das Verhältnis von gemessener peak-Fläche zu Konzentration wiedergibt und die Umrechnung von Flächen des Chromatogramms in Konzentrationen ermöglicht, wurde aus den je drei Messungen von 6 Meßreihen (= 18 Einzelwerte) ermittelt. Zusammen mit 12 Messungen für Diphenyldisulfid ergaben sich folgende Mittelwerte:

0,1 Mol $\text{C}_6\text{H}_5\text{SSCH}_3$ $1,53 \cdot 10^6 \pm 1,3 \cdot 10^4$ F.E.*)

0,1 Mol $\text{C}_6\text{H}_5\text{SSC}_6\text{H}_5$ $2,96 \cdot 10^6 \pm 6,4 \cdot 10^4$ F.E.

Der Fehler für den Nachweis von Methyl-phenyl-disulfid beträgt also umgerechnet 0,9 % und für Diphenyldisulfid ca. 2 %. Wie soeben erwähnt, werden der Reaktionslösung

*) Flächeneinheiten

bei 30 Einzelmessungen höchstens 3 % entnommen. Der letzte Wert einer Meßreihe (z.B. 317/I/10) ist also rechnerisch mit einem Fehler von maximal 5 % behaftet. Da die ersten Werte einer Meßreihe noch nicht durch den Entnahmefehler belastet sind, sollte es genügen, für jeden Einzelwert eine Ungenauigkeit von ± 5 % anzunehmen.

9.3.2 Linearität des Nachweises

Da als Detektionssystem UV-Strahlung verwendet wird, ist zu erwarten, daß die UV-Absorption der Verbindungen maßgeblichen Einfluß auf den Nachweis hat.

Unter den Arbeiten über den Chromophor von Sulfiden, Disulfiden und Polysulfiden kommt in diesem Zusammenhang den Arbeiten von H.P.Koch^{126) 127) 128)}, F.Fehér und H.Münzner¹²⁹⁾ und E.Campaigne et al.¹³⁰⁾ besondere Bedeutung zu.

"Alle Verbindungen, die meistens ein zweibindiges S-Atom enthalten, besitzen allgemein eine intensive Absorptionsbande an der Grenze des Quarz-UV bei ca. 200 nm, deren Anstieg etwa bei 235 nm beginnt."¹²⁹⁾

Zum Vergleich des oben Gesagten sei nochmals auf Abb. 12 Seite 40 verwiesen, in der dies deutlich zum Ausdruck kommt.

"Die Disulfangruppe -S-S- ist charakterisiert durch ein breites Absorptionsmaximum bei 250 nm, das auf die Grenzstrukturen $\overset{\textcircled{e}}{\text{S}}=\overset{\textcircled{e}}{\text{S}}- \leftrightarrow -\overset{\textcircled{e}}{\text{S}}=\overset{\textcircled{e}}{\text{S}}-$ bzw. einen π -Bindungsanteil zwischen den benachbarten S-Atomen zurückgeführt wird."¹²⁹⁾

Damit läßt sich die relativ starke UV-Absorption des Dimethyldisulfids bei 254 nm ($\log \epsilon = 2,5$) erklären.

Bei Methyl-phenyl-disulfid und Diphenyldisulfid hingegen hängt die Absorption praktisch nur vom Aromaten ab, so daß man grob geschätzt eine etwa doppelt so starke Absorption für Diphenyldisulfid gegenüber Methyl-phenyl-disulfid erwarten kann. Anders ausgedrückt sollte die peak-Fläche in den Chromatogrammen für Diphenyldisulfid fast doppelt so groß sein wie die für Methyl-phenyl-disulfid, wenn gleiche molare Mengen eingesetzt werden.

Dies ist nach Abschnitt 9.3.1 auch der Fall.

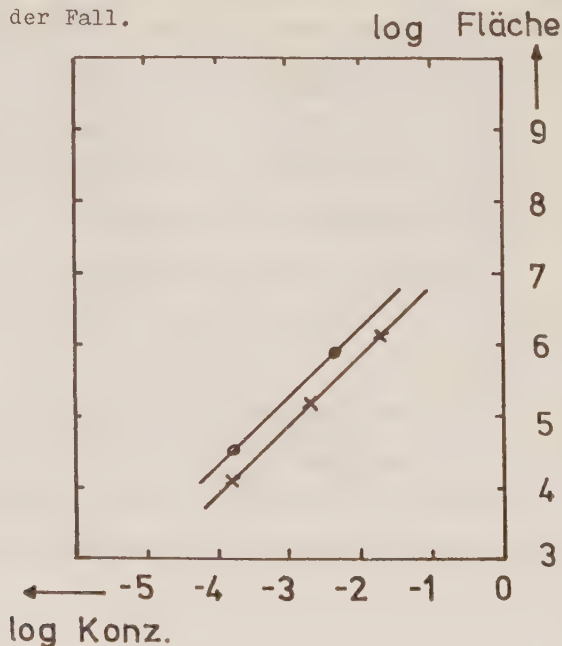
Da die UV-Detektoren der verwendeten Flüssigchromatografen bei 254 nm konst. arbeiten, mußte noch überprüft werden, ob die gemessene peak-Fläche auch bei verschiedenen Konzentrationen Linearität aufweist. Wie man aus Abb. 49 erkennt, ist dies im Bereich der im Versuch auftretenden Konzentrationen der Fall.

Abb. 49: Flächen-
konzentrations-
korrelation von

o = $\text{C}_6\text{H}_5\text{SSC}_6\text{H}_5$

und

x = $\text{C}_6\text{H}_5\text{SSCH}_3$



10. Abschätzung der notwendigen Ausgangsaktivität für Untersuchungen mit markierten Disulfiden

Von 0,1 mMol symmetrischem Disulfid in 5 ml Lösungsmittel werden in Abständen von z.B. 30 Minuten jeweils 5 μ l-Proben für die chromatografische Trennung entnommen, die einzelnen Fraktionen aufgefangen und darin die Aktivität bestimmt.

Wenn die Gesamtaktivität in 5 ml Reaktionsmischung mit A bezeichnet wird, wird je 5 μ l-Probe A/1000 entnommen.

Vom Zählgerät werden aber normalerweise nur etwa 10 % der wahren Zerfälle registriert⁷⁸), also A/20 000. Unter Berücksichtigung eines Nulleffektes von 20 Ipm (Impulse pro Minute) sollte die Zählrate wenigstens 200 Ipm (10facher Nulleffekt ist ein üblicher Richtwert) betragen, wenn eine Minute als Zählzeit gewählt wird. Es sollte also mindestens sein:

$A/20\ 000 = 200\ \underline{\text{Ipm}}$ oder $A/2000 = \underline{\text{dpm}}$ bzw. $A = 4\ 10^6\ \text{dpm}$
(dpm = wahre Zerfälle pro Minute)

Für 1 $\mu\text{Ci} = 2,22\ 10^6\ \text{dpm}$ wird $A = 1,8\ \mu\text{Ci}$ (μCi = Mikrocurie). Bezieht man diese Aktivität auf mMol symmetrisches Disulfid, so kann die spezifische Ausgangsaktivität zu 0,018 mCi/mMol berechnet werden.

10.1 Messung der Radioaktivität der S-35 markierten Disulfide

Die Flüssigscintillationszählung (LSC) ist die bevorzugte Methode zur Messung weicher β -Zählprozesse und läßt sich wie folgt beschreiben:

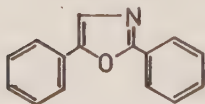
In einem organischen Lösungsmittel oder einer Lösungsmittelmischung werden Probe und Scintillator gelöst. Die Teilchenenergie wird über das Lösungsmittel auf den Scintillator* übertragen, der schließlich nach Anregung ein Photon aussendet. Dieses wird durch Absorption in der Photokathode eines Photomultipliers in einen registrierbaren elektronischen Impuls umgeformt.

Gegenüber den herkömmlichen Methoden der festen Probenzubereitung (durch Sammeln eines Niederschlages auf Filterpapier) hat das LSC entscheidende Vorteile:

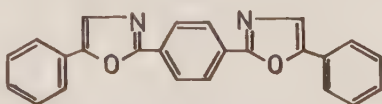
1. keine Umwandlung flüssiger Substanzen in feste ist notwendig
2. 4π - gegenüber 2π -Geometrie der festen Probe
3. höhere Empfindlichkeit der Scintillationszähler gegenüber den herkömmlichen Proportionalzählern.

Selbstverständlich ist auch diese Methode nicht ohne Mängel. Ein entscheidender Nachteil zeigt sich beim Arbeiten mit wässrigen Lösungen. Nur in Toluol oder Xylol

* organische Scintillatoren sind z.B.:



PPO



POPOP

sind die Energieübertragung und die Löslichkeit für organische Scintillatoren optimal. Bei der Messung wässriger Proben müssen andere Lösungsmittel eingesetzt werden, die aber die Zählausbeute herabsetzen. Ferner ist Wasser ein schlechter Energieüberträger und verursacht außerdem eine Löschung der Scintillationserscheinung ("Quenching").

Mit empirisch gefundenen Standardmischungen können die hier nur kurz gestreiften Schwierigkeiten teilweise umgangen werden. Eine solche Mischung, die besonders für Methanol/Wassergemische Anwendung findet, ist die Scintillatorlösung nach Bray¹³¹⁾:

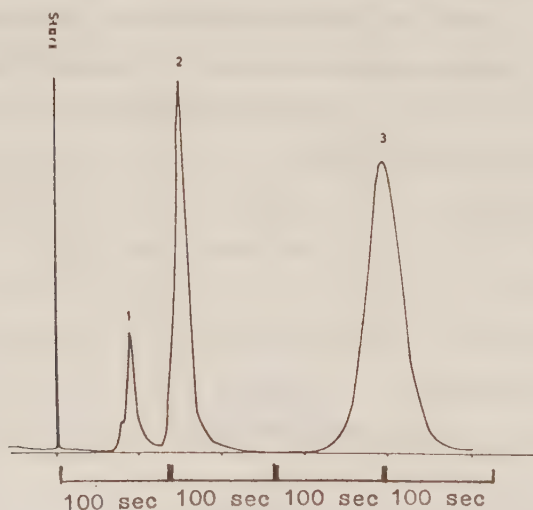
Naphthalin	60,0 g
PPO	4,0 g
POPOP	0,2 g
Methanol	100 ml
Äthylenglykol	20 ml
1,4-Dioxan	ad 1000 ml

Durchführung der radioaktiven Messung

Die einzelnen Fraktionen des Eluats aus dem Hochdruck-flüssigchromatografen wurde in 20 ml Scintillationsfläschchen aufgefangen, in denen 10 ml Bray-Scintillatorlösung vorgelegt waren. Die Fläschchen wurden verschlossen und im Flüssigscintillationszähler gemessen (Gerät: Berthold-Frieseke BF 5000).

Die begrenzte Aufnahmefähigkeit der Brayschen Lösung für Wasser und das mit der aufgenommenen Wassermenge zunehmende Quenching machten folgenden Kompromiß notwendig:

Die Elutionsgeschwindigkeit am Hochdruckflüssigchromatografen wurde so eingestellt, daß vom Einspritzen an genau alle 100 sec eine neue Fraktion gesammelt wurde. Dadurch ist das Quenching in allen Proben gleichstark, jedoch ist die chromatografische Auftrennung nicht immer optimal, d.h. es kann wieder zur Vermischung zweier chromatografisch getrennter Fraktionen kommen:



Diese Überlappung kann aus der ersten Messung nach Reaktionsbeginn - wenn also fast noch kein Produkt 2 gebildet wurde - abgeschätzt werden. Sie betrug bei den meisten von mir durchgeführten Messungen weniger als 10 -12 % .

11. Darstellungen der Disulfide und Ausgangsverbindungen

11.1 Methylschwefelchlorid

In einem Kondensationsgefäß K (vgl. Abb. 50) werden 32 g (0,45 Mol) Chlor durch Kühlung mit Aceton/Trockeneis verflüssigt. Nach Schließen von Hahn a und öffnen von Hahn b und c wird das Chlor in den Raum über 44,2 g (0,47 Mol) Dimethyldisulfid im Reaktionsgefäß R verdampfen gelassen. Die Kühlung von R mit Aceton/Trockeneis bleibt bestehen, während die Kühlung von K langsam entfernt wird. Das Reaktionsgefäß R wird von Zeit zu Zeit leicht geschüttelt, um die Reaktion zwischen festem CH_3SCl_2 und Dimethyldisulfid in Gang zu bringen. Nach vollständigem Übergang des Chlors wird durch weiteres vorsichtiges Umschwenken restliches Methylschwefelchlorid mit noch unumgesetzten Dimethyldisulfid in Methylsulphenylchlorid übergeführt, das dann sofort weiterverarbeitet werden kann. (vgl. Lit. 39)

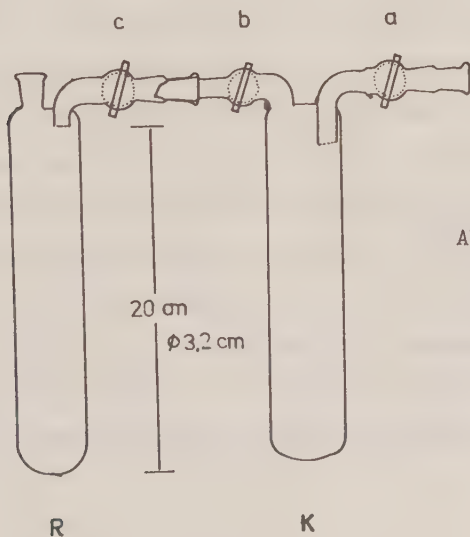


Abb. 50

11.2 Phenylschwefelchlorid

Durch etwa 150 ml trockenen Tetrachlorkohlenstoff wird unter Kühlung in einer Eis/Kochsalzmischung und Rühren ein langsamer trockner Chlorstrom eingeleitet. Dazu läßt man eine Lösung von 6 g Thiophenol in 50 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst tropfen. Aus der rotgelben Flüssigkeit wird anschließend das überschüssige Chlor sofort im Vakuum entfernt und unter peinlichem Ausschluß von Luftfeuchtigkeit destilliert. (vgl. Lit. 56)

Sdp₁₂: 73 - 76°C

Ausbeute ca, 95 %, titriert nach Lit. 45.

11.3 N-(Benzylthio)-phthalimid

3,5 g (20 mMol) Benzylthiol in 20 ml Benzol werden bei Raumtemperatur auf einmal unter kräftigem Rühren zu einer Suspension von N-Chlor-succinimid (3,7 g; 20 mMol) in Benzol gegeben. Nach kurzer Zeit färbt sich die Mischung rotorange und erwärmt sich auf 30 - 40°C. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird innerhalb von 5 Minuten eine Lösung von 2,15 g (21 mMol) Triäthylamin in 20 ml Benzol zuge tropft, wobei die Temperatur auf 20 - 30°C gehalten wird. Die langsam farblos werdende Mischung läßt man weitere 30 Minuten stehen, schüttelt dann 2 - 3 mal mit Eiswasser aus und trocknet schließlich mit wasserfreiem Natriumsulfat. Nach Abdampfen des Benzols wird zweimal aus Äthanol

umkristallisiert. (vgl. Lit.43)

Schmp. 161 - 163°C

Ausbeute 65 %

11.4 Äthyl-methyl-disulfid

8,3 g (10 mMol) Methylschwefelchlorid werden in 25 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und langsam bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 6,2 g (10 mMol) Äthanthiol in 25 ml Tetrachlorkohlenstoff (trocken) gegeben. Unter Zusatz einer Spur Kupferbronze als Katalysator wird 1/2-Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wird fraktioniert destilliert. Die Fraktion von 120 - 140°C wird erneut destilliert, wobei man ein Produkt erhält, das einen Siedepunkt von 130°C hat (Normaldruck). (vgl. Lit. 55, bezüglich Sdp. Lit. 1)

11.5 Äthyl-phenyl-disulfid

Zu einer Lösung von 6,2 g Äthanthiol (0,1 Mol) in 50 ml Äther läßt man unter Rühren bei 0°C 14,5 g (0,1 Mol) Phenylschwefelchlorid zutropfen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird im Wasserstrahlvakuum destilliert. Nach dem zweiten Destillieren erhält man eine farblose Flüssigkeit vom Sdp₁₅: 124 - 125°C. (vgl. Lit. 40, 1)
Identität durch NMR-Spektroskopie bestimmt (vgl. Abb. 51)

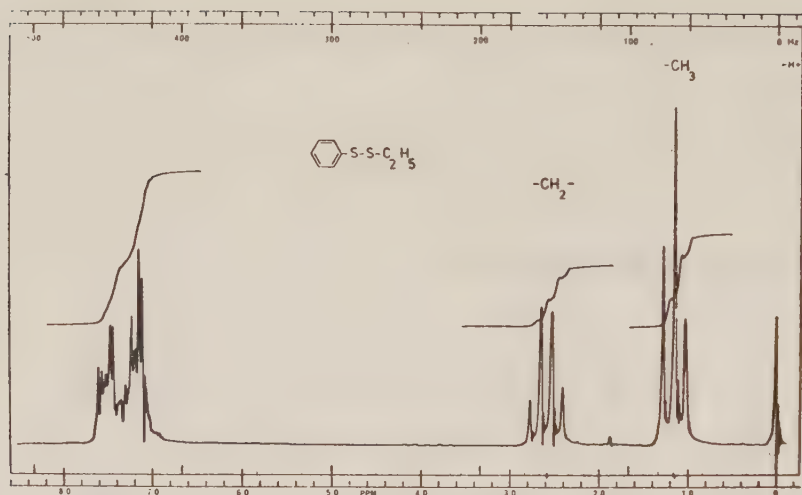


Abb. 51: ^1H -NMR-Spektrum von Äthyl-phenyl-disulfid

11.6 Benzyl-methyl-disulfid

8,3 g (0,1 Mol) Methylschwefelchlorid werden in 250 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und langsam bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 12,4 g (0,1 Mol) Benzylthiol in 250 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gegeben. Unter Zusatz einer Spur Kupferbronze als Katalysator wird 1/2 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird zweimal im Feinvakuum destilliert. (vgl.Lit. 1, 55)

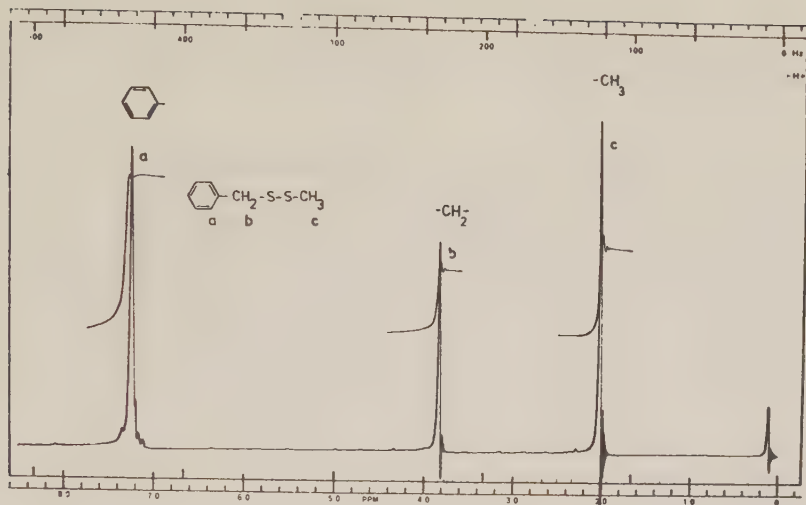


Abb. 52: ^1H -NMR-Spektrum von Benzyl-methyl-disulfid

11.7 Benzyl-phenyl-disulfid

14,5 g (0,1 Mol) Phenylschwefelchlorid werden in 250 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und langsam bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 12,4 g (0,1 Mol) Benzylthiol in 250 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff getropft. Unter Zusatz einer Spur Kupferbronze wird 1/2 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird zweimal im Feinvakuum destilliert.

(vgl. Lit. 55)

Ausbeute: 77 %

11.8 Dibenzylidisulfid

2,7 g (10 mMol) N-(Benzylthio)-phthalimid werden in 10 ml Benzol gelöst. Nach Zugabe von 1,24 g (10 mMol) Benzylthiol wird etwa 24 Stunden bei 35 - 40°C gerührt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur filtriert (Fritte G 4). Nach Abdestillieren des Benzols wird der Rückstand zweimal aus Methanol umkristallisiert. (vgl. Lit. 30, bezügl. Schmp. Lit. 49, da Seite 335)

Schmp.: 74°C

Ausbeute: 85 %

11.9 Diphenyldisulfid

14,5 g (0,1 Mol) Phenylschwefelchlorid werden in 250 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und langsam bei Raumtemperatur zu einer Lösung von 11,0 g (0,1 Mol) Thiophenol in 250 ml trockenem Tetrachlorkohlenstoff gegeben. Nach einer Stunde Sieden unter Rückfluß und Abdampfen des Lösungsmittels wird zweimal aus Äthanol umkristallisiert. (vgl. Lit. 55, bezügl. Schmp. Lit. 49, da Seite 416)

Schmp.: 59 - 60°C

Ausbeute: 95 %

11.10 Methyl-phenyl-disulfid

24,6 g (0,3 Mol) Methylschwefelchlorid werden innerhalb einer Stunde zu einer gerührten Lösung von 33 g (0,3 Mol) Thiophenol in 100 ml trockenem Äther bei -10°C in Stickstoffatmosphäre zugegeben. Nach Ende der Zugabe wird noch 40 Minuten weitergerührt und auf Raumtemperatur erwärmt. Der Äther wird rasch abgezogen, und man erhält eine schwach gelbe Flüssigkeit vom Sdp_{10} : 96°C . Nach Lösen dieser Flüssigkeit in Äther und Ausschütteln mit 5 %iger NaHCO_3 -Lösung wird die organische Phase mit wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet und nochmals destilliert. (vgl. Lit: 57)

Sdp. : 96°C (7Torr)

Ausbeute: 41 %

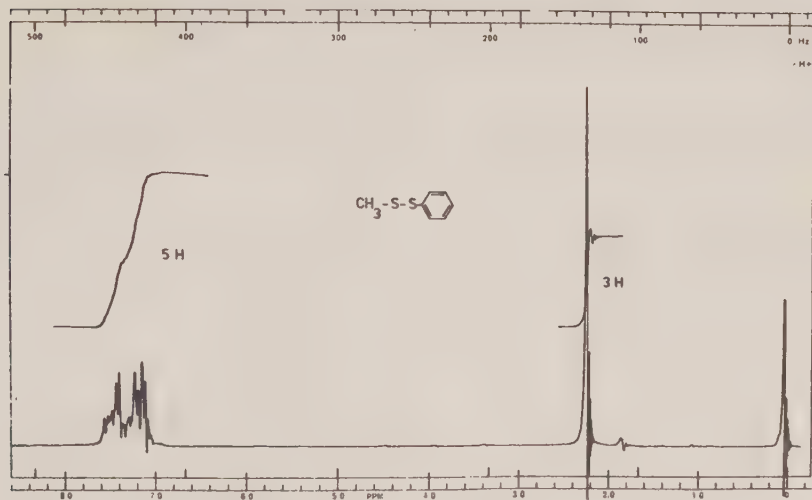


Abb. 52: ^1H -NMR-Spektrum von Methyl-phenyl-disulfid

11.11 N-(Methylthio)-phthalimid

Zu 1,5 g (10 mMol) Phthalimid werden 0,83 g (10 mMol) Methylschwefelchlorid gelöst in 100 ml Benzol gegeben. Die Mischung wird mit Eis gekühlt und 30 min gerührt. Innerhalb von 5 - 10 min wird 1 g (10 mMol) Triäthylamin in 10 ml Benzol gelöst zugegeben und nach Beendigung der Zugabe auf Raumtemperatur erwärmt. Nach zweimaligem Ausschütteln mit Eiswasser wird die organische Phase mit wasserfreiem Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der kristalline Rückstand wird zweimal aus Äthanol umkristallisiert.

Schmp. : 177°C

Ausbeute: 33 %

Molekulargewicht: 195,3

Berechnet: C 55,94 % H 3,65 % N 7,24 % S 16,59 %

Gefunden: C 55,93 % H 3,64 % N 7,25 % S 16,59 %

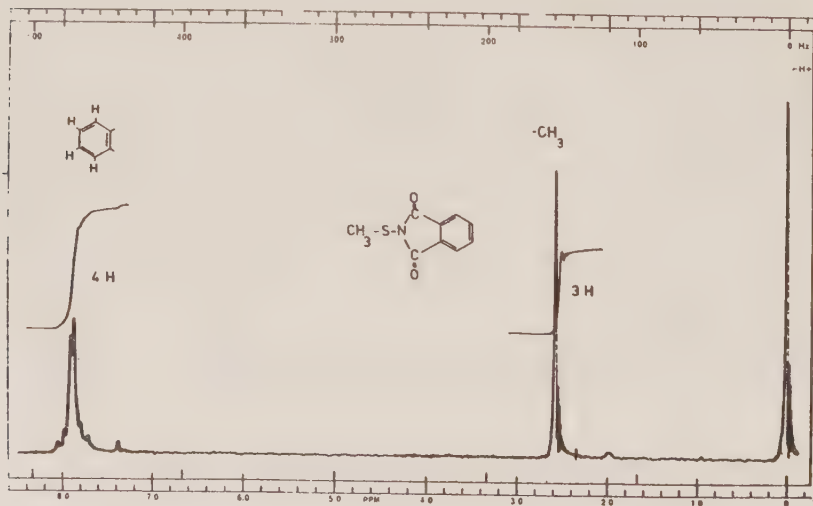


Abb. 53: ^1H -NMR-Spektrum von N-(Methylthio)-phthalimid

11.12 S-35 Dimethyldisulfid

In einem 25 ml Zweihalskolben mit Gaseinleitung und Rückflußkühler mit Gasableitungsrohr wurden 380 mg S-35 haltiger Thioharnstoff (5mMol) in 2 ml H_2O auf einmal mit 630 mg Dimethylsulfat (2,5 mMol) versetzt und anschließend 1 Stunde auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Zugabe von 1 ml 5 n Natronlauge wird zuerst wenig, schließlich stark erhitzt, bis die Gasentwicklung beendet ist. Das gebildete Methylmerkaptan wird mit leichtem Stickstoffstrom aus der Lösung getrieben und in zwei hintereinandergeschalteten Kühlfallen (Trockeneis/Aceton) bei $-90^{\circ}C$ kondensiert. Nach Sammeln des Kondensats in einer Kühlfalle wird unter Kühlen wässrige Jodlösung bis zur schwachen Gelbfärbung zugegeben und anschließend mit Natriumthiosulfat wieder entfärbt. Reines Dimethyldisulfid scheidet sich auf der wässrigen Lösung ab, wird abpipettiert und über trockenem Natriumsulfat getrocknet.

Ausbeute, geschätzt, etwa 30% bezogen auf Thioharnstoff.

Charakterisierung: Die sonst übliche Charakterisierung nach Schmelzpunkt, Siedepunkt, 1H -NMR-Spektrum und Elementaranalyse ist einerseits wegen der geringen Substanzmenge und andererseits wegen der Tatsache, daß es sich hier um radioaktives Material handelt unangebracht. Die durch HFC bestimmte Retentionszeit der Verbindung, seines Reaktionsprodukts mit Diphenyldisulfid und Dibenzoyldisulfid (Methyl-phenyl- bzw. Benzyl-methyl-disulfid), und das UV-Maximum bei 254 nm wurden als ausreichend angesehen.

11.13 Darstellung des Dithiobenzoesäure-benzylesters

Zu einem Gemisch von 50 g Methanol, 6,4 g Schwefel und 36 g 30 %igem Natriummethanolat werden innerhalb einer Stunde 12,6 g Benzylchlorid getropft. Anschließend wird das Reaktionsgemisch 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird die Lösung mit Stickstoff gespült und unter Stickstoff werden innerhalb von 10 min. weitere 12,6 g Benzylchlorid zugetropft. Dabei nimmt die Lösung die kräftig rote Farbe des Esters an, der sich dann beim Stehenlassen abscheidet. Nach schnellem Abnutschen von ausgeschiedenem Natriumchlorid wird der größte Teil des Lösungsmittels am Rotavapor abgezogen und der ölige Rückstand im Hochvakuum fraktioniert destilliert. Als Vorfraktion ($75 - 100^{\circ}\text{C}$, 3 Torr) wird ein gelbes Öl abgetrennt, vermutlich Monothiobenzoesäure-O-methylester. Bei weiterem Evakuieren bis ca 0,1 Torr und Erhitzen auf $160 - 170^{\circ}\text{C}$ nimmt das Destillat zunächst eine orange und schließlich kräftig rote Farbe an. Diese Fraktion enthält neben Dithiobenzoesäure-benzylester größere Mengen (bis zu 50 %) einer Verunreinigung, vermutlich Dibenzylidisulfid. Zuletzt geht bei etwa 175°C ziemlich reiner (90 %iger) Dithiobenzoesäure-benzylester über, der einer erneuten Destillation unterworfen wird (173°C , 0,1 Torr).

Ausbeute: 21 %

Molekulargewicht: 236,38

Berechnet: C 68,81 % H 4,95 % S 26,24 %

Gefunden: C 68,54 % H 4,94 % S 25,29 %

12. Umesterung des Dithiobenzoessäure-benzylesters zum
Monothiobenzoessäure-O-methylester

Von einer Lösung mit äquimolaren (je 0,006 m) Mengen an Dithiobenzoessäure-benzylester und Natriummethanolat wurden zu den angegebenen Zeiten 5 µl-Proben entnommen und hochdruckflüssigchromatografisch aufgetrennt.

HFC-Bedingungen:

Stationäre Phase: ODS-Säule, Länge 50 cm, ϕ i 2,6 mm

mobile Phase: Methanol/Wasser 65:35 v/v

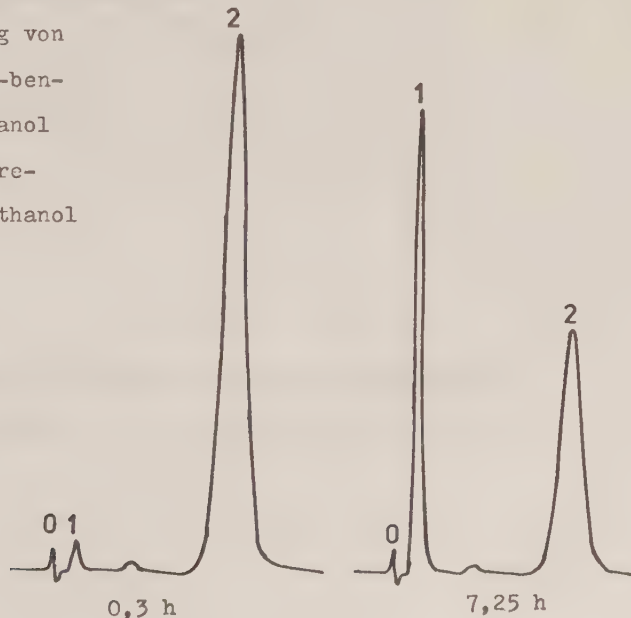
Temperatur: 25°C

Strömungsgeschwindigkeit: 0,5 ml/min

Detektorwellenlänge: 305 nm (Maximum des Dithiobenzoessäure-benzylesters)

Die den einzelnen Verbindungen zugeordneten Peakflächen wurden folgendermaßen ausgewertet:

Abb.54: Umesterung von
Dithiobenzoessäure-benzylester mit Methanol
zu Thionbenzoessäure-methylester in Methanol
bei 25°C.



Dithiobenzoessäure-benzylester

Zeit		Fläche	Konzentration	Umsatz	Umsatz
(h)	(sec)	(FE)	(Mol/l)	(Mol/l)	(%)
0.00	0	2163091	5.9768E-03	2.3210E-05	0.39
0.33	1188	2162336	5.9747E-03	2.5327E-05	0.42
0.60	2160	2039769	5.6310E-03	3.6899E-04	6.15
0.75	2700	2007241	5.5398E-03	4.6019E-04	7.67
0.92	3312	1961364	5.4112E-03	5.8883E-04	9.81
1.17	4212	1956445	5.3974E-03	6.0262E-04	10.04
1.33	4788	1909055	5.2645E-03	7.3549E-04	12.26
1.50	5400	1910163	5.2676E-03	7.3239E-04	12.21
2.92	10512	1664574	4.5790E-03	1.4210E-03	23.68
3.42	12312	1498985	4.1147E-03	1.8853E-03	31.42
3.83	13788	1487559	4.0827E-03	1.9173E-03	31.96
5.25	18900	1272014	3.4783E-03	2.5217E-03	42.03
6.25	22500	1127182	3.0722E-03	2.9278E-03	48.80
7.25	26100	966033	2.6204E-03	3.3796E-03	56.33
8.50	30600	882464	2.3861E-03	3.6139E-03	60.23
23.25	83700	310491	7.8235E-04	5.2177E-03	86.96
27.25	98100	208744	4.9706E-04	5.5029E-03	91.72
48.00	172800	43055	3.2491E-05	5.9675E-03	99.46

Mit den Werten von Konzentration gegen die von Zeit (h) wurde folgende Ausgleichsgerade berechnet:

Zeit (h)	ln Konzen- tration		Differenz	
	gef.	ber.	abs.	%
1 3.3000E-01	-5.1149E+00	-5.1236E+00	0.0087	-0.1694
2 6.0000E-01	-5.1733E+00	-5.1531E+00	-0.0202	0.3904
3 7.5000E-01	-5.1894E+00	-5.1695E+00	-0.0199	0.3827
4 9.2000E-01	-5.2125E+00	-5.1881E+00	-0.0244	0.4685
5 1.1700E+00	-5.2150E+00	-5.2154E+00	0.0004	-0.0077
6 1.3300E+00	-5.2395E+00	-5.2329E+00	-0.0066	0.1265
7 1.5000E+00	-5.2389E+00	-5.2515E+00	0.0126	-0.2399
8 2.4200E+00	-5.3146E+00	-5.3520E+00	0.0375	-0.7049
9 2.9200E+00	-5.3765E+00	-5.4067E+00	0.0301	-0.5608
10 3.4200E+00	-5.4813E+00	-5.4613E+00	-0.0200	0.3647
11 3.8300E+00	-5.4890E+00	-5.5061E+00	0.0171	-0.3119
12 5.2500E+00	-5.6455E+00	-5.6613E+00	0.0158	-0.2802
13 6.2500E+00	-5.7664E+00	-5.7706E+00	0.0043	-0.0738
14 7.2500E+00	-5.9207E+00	-5.8799E+00	-0.0408	0.6888
15 8.5000E+00	-6.0111E+00	-6.0165E+00	0.0054	-0.0905

ORDINATE A1 STEIGUNG B1 FEHLERQUADRATSUMME

-5.0875E+00 -1.0930E-01 2.9592E-05

STANDARDABWEICHUNG FEHLER VON A1 B1

1.5087E-03 6.1629E-04 1.5425E-04

Aus der Steigung B_1 errechnet sich eine Geschwindigkeits-
konstante erster Ordnung:

$$\underline{k_1 = -3,036 \cdot 10^{-5} \text{ [s}^{-1}\text{]}}$$

Monothiobenzoessäure-O-methylester

Zeit		Fläche	Konzentration	Umsatz	$c_{\infty} - c_t$	$\frac{1}{c_{\infty} - c_t}$
(h)	(sec)	(FE)	(Mol/l)	(%)		
0.00	0	18868	8.1359E-05	1.93	4.1327E-03	242
0.33	1188	64541	2.7830E-04	6.60	3.9358E-03	254
0.60	2160	124674	5.3760E-04	12.76	3.6765E-03	272
0.75	2700	151464	6.5311E-04	15.50	3.5609E-03	281
0.92	3312	175359	7.5615E-04	17.94	3.4579E-03	289
1.17	4212	205284	8.8519E-04	21.01	3.3289E-03	300
1.33	4788	222845	9.6091E-04	22.80	3.2532E-03	307
1.50	5400	256054	1.1041E-03	26.20	3.1100E-03	322
2.92	10512	392432	1.6922E-03	40.16	2.5219E-03	397
3.42	12312	363168	1.5660E-03	37.16	2.6481E-03	378
3.83	13788	454958	1.9618E-03	46.55	2.2523E-03	444
5.25	18900	528608	2.2794E-03	54.09	1.9347E-03	517
6.25	22500	575680	2.4823E-03	58.91	1.7317E-03	577
7.25	26100	577055	2.4883E-03	59.05	1.7258E-03	579
8.50	30600	686929	2.9620E-03	70.29	1.2520E-03	799
48.00	172800	977283	4.2141E-03	100.00	5.9312E-09	2E+08

Mit den Werten von Konzentration gegen die von Zeit (h) wurde folgende Ausgleichsgerade berechnet:

	Zeit (h)	$\frac{1}{c_{\infty} - c_t}$		Differenz	
		gef.	ber.	abs.	%
1	0.0000E+00	2.4200E+02	2.3921E+02	2.7865	1.1514
2	3.3000E-01	2.5400E+02	2.5689E+02	-2.8946	-1.1396
3	6.0000E-01	2.7200E+02	2.7136E+02	0.6391	0.2350
4	7.5000E-01	2.8100E+02	2.7940E+02	1.6022	0.5702
5	9.2000E-01	2.8900E+02	2.8851E+02	0.4938	0.1709
6	1.1700E+00	3.0000E+02	3.0190E+02	-1.9009	-0.6336
7	1.3300E+00	3.0700E+02	3.1047E+02	-3.4736	-1.1315
8	1.5000E+00	3.2200E+02	3.1958E+02	2.4180	0.7509
9	2.9200E+00	3.9700E+02	3.9566E+02	1.3358	0.3365
10	3.8300E+00	4.4400E+02	4.4442E+02	-0.4210	-0.0948
11	5.2500E+00	5.1700E+02	5.2050E+02	-3.5032	-0.6776
12	6.2500E+00	5.7700E+02	5.7408E+02	2.9178	0.5057

ORDINATE A1 STEIGUNG B1 FEHLERQUADRATSUMME

2.3921E+02 5.3579E+01 8.5137E+00

STANDARDABWEICHUNG FEHLER VONA1 B1

9.2269E-01 3.8854E-01 1.3660E-01

Aus der Steigung B₁ errechnet sich eine Geschwindigkeitskonstante zweiter Ordnung:

$$\underline{k_2 = 1,4883 \cdot 10^{-2} \text{ [l} \cdot \text{Mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}\text{]}}$$

Anhang I und II

	Zeit seit Reaktions- beginn in Stunden	$C_6H_5-SS-CH_3$		$C_6H_5-SS-C_6H_5$	
		Fläche	Konz.	Fläche	Konz.
		Fl.-Einh.	mol/l $\times 10^{-2}$	F.E.	mol/l $\times 10^{-2}$
A	0.0	1560867	2.00	0	0.00
	0.9	1494662	1.92	72625	0.05
	2.2	1451638	1.86	215295	0.15
	19.4	847913	1.09	775417	0.52
	19.5	837146	1.07	790973	0.53
	43.8	846918	1.09	807870	0.55
	139.5	831858	1.07	794369	0.54
	163.7	821930	1.05	776180	0.52
B	0.0	1562830	2.00	0	0.00
	3.5	1022511	1.31	531300	0.36
	23.6	770100	0.99	746290	0.50
	118.5	761544	0.97	689853	0.47
	147.0	759199	0.97	764461	0.52

A : 167/II/3 = 0,3 mmol KOH (methanolisch)
 0,1 mmol Methylphenyldisulfid
 in 5 ml Methanol (p.a.)

B : 167/II/10 = 1,0 mmol KOH (methanolisch)
 0,1 mmol Methylphenyldisulfid
 in 5 ml Methanol (p.a.)

Zeit seit Reaktions- beginn in Stunden	$C_6H_5-SS-CH_3$		$C_6H_5-SS-C_6H_5$	
	Fläche	Konz.	Fläche	Konz.
	F.E.	mol/l	F.E.	mol/l
		$\times 10^{-2}$		$\times 10^{-2}$
C	0.0	1590913	2.00	0 0.00
	0.3	1439654	1.81	0 0.00
	2.3	1275656	1.60	172326 0.12
	3.0	1281289	1.61	227648 0.15
	5.5	1269315	1.60	477526 0.32
	23.7	767056	0.96	758752 0.51
	24.0	786521	0.99	788499 0.53
	27.0	812722	1.02	775261 0.52
	27.1	765113	0.96	747841 0.51
	46.7	820539	1.03	791589 0.53
	71.7	792656	1.00	735321 0.50
	72.0	804699	1.01	755251 0.51
	142.5	813562	1.02	773970 0.52
	171.8	818570	1.03	772353 0.52

D	0.0	1410408	2.00	0 0.00
	0.2	1434341	2.03	0 0.00
	0.3	1351116	1.92	165577 0.11
	20.7	775066	1.10	721387 0.49
	23.5	804613	1.14	779156 0.53
	43.0	771089	1.09	746674 0.50
	138.3	758462	1.08	724710 0.49
	167.6	789318	1.12	685558 0.46
	356.0	735900	1.04	637074 0.43

E	0.0	1571741	2.00	0 0.00
	0.9	1320428	1.74	222724 0.15
	29.3	821988	1.08	711218 0.48
	54.3	779834	1.03	730000 0.49
	157.5	758783	1.00	742522 0.50
	176.5	761620	1.00	737283 0.50

C : $167/I/3 = 0,3 \text{ mmol NaOCH}_3 + 0,1 \text{ mmol } C_6H_5SSCH_3$
in 5 ml Methanol (p.a.)

D : $167/I/10 = 1,0 \text{ mmol NaOCH}_3 + 0,1 \text{ mmol } C_6H_5SSCH_3$
in 5 ml Methanol (p.a.)

E : $167/I/1 = 0,1 \text{ mmol NaOCH}_3 + 0,1 \text{ mmol } C_6H_5SSCH_3$
in 5 ml Methanol (p.a.)

Explizite Lösung der Differentialgleichung von

Seite 47

Die Gleichung lautete:

$$\frac{dB}{dt} = k_2(A_0 - 2B)^2 - 4k_2B^2 \quad 1$$

$$\frac{dB}{dt} = k_2A_0^2 - 4k_2A_0B + 4k_2B^2 - 4k_2B^2 \quad 2$$

$$\frac{dB}{dt} = k_2A_0^2 - 4k_2A_0B \quad 3$$

$$\frac{dB}{dt} + 4k_2A_0B = k_2A_0^2 \quad 3a$$

Zunächst Lösung der allgemeinen Gleichung:

$$\frac{dy}{dx} + ay = 0 \quad \text{mit dem} \quad 4$$

$$\text{Lösungsansatz für } y: y = C_1 e^{-ax}; \quad 5$$

$$\text{dann wird: } \frac{dy}{dx} = -a e^{-ax} \quad 6$$

Einsetzen in 4 zeigt, daß diese Lösung sinn-

$$\text{voll sein kann: } -a C_1 e^{-ax} + a C_1 e^{-ax} = 0 \quad 7$$

$$\text{Lösungsansatz für } B: B = C_1 e^{-4k_2A_0t} \cdot z, \quad 8$$

(also für $x=t$, für $a=4k_2A_0$ und da Gl. 3a $\neq 0$

wird mit einer Funktion $z(x)$ multipliziert)

$$\begin{aligned} \text{dann wird: } \frac{dB}{dt} &= -4k_2A_0 C_1 e^{-4k_2A_0t} \cdot z + \\ &+ C_1 e^{-4k_2A_0t} \cdot \frac{dz}{dt} \end{aligned} \quad 8a$$

Einsetzen von 8, 8a in 3a ergibt:

$$\underline{-4k_2A_0 C_1 e^{-4k_2A_0t} \cdot z} + C_1 e^{-4k_2A_0t} \cdot \frac{dz}{dt} + \quad 9$$

$$\underline{+ 4k_2A_0 C_1 e^{-4k_2A_0t} \cdot z} = k_2A_0^2; \quad 9$$

(Die unterstrichenen Glieder heben sich gegenseitig auf:)

$$C_1 e^{-4k_2 A_0 t} \frac{dz}{dt} = k_2 A_0^2 \quad 10$$

$$\frac{dz}{dt} = \frac{k_2 A_0^2 e^{+4k_2 A_0 t}}{C_1} \quad \text{und } z = \frac{k_2 A_0^2 e^{4k_2 A_0 t}}{C_1 4k_2 A_0} + C_2 \quad 11$$

C_2 ist hierbei eine Integrationskonstante.

Einsetzen von 11 in 8 :

$$B = C_1 e^{-4k_2 A_0 t} \cdot \left(\frac{k_2 A_0^2 e^{4k_2 A_0 t}}{C_1 4k_2 A_0} + C_2 \right) \quad 12$$

$$B = \frac{A_0}{4} + C_1 C_2 e^{-4k_2 A_0 t} \quad 13$$

Zur Bestimmung der beiden Konstanten C_1 und C_2 werden die Anfangsbedingungen für B einge-

$$\text{setzt: } B_0 = 0 \text{ für } t = t_0 = 0 \text{ in 13} \quad 14$$

$$B_0 = \frac{A_0}{4} + C_1 \cdot C_2 = 0 \quad 15$$

$$\text{also : } C_1 \cdot C_2 = -\frac{A_0}{4} \quad 16$$

16 in 13 einsetzen ergibt:

$$B = \frac{A_0}{4} - \frac{A_0}{4} e^{-4k_2 A_0 t} \quad 17$$

$$B = \frac{A_0}{4} \cdot (1 - e^{-4k_2 A_0 t}) \quad 18$$

$$\text{Da } B = \frac{A_0 - A}{2} \text{ war, wird somit } A = A_0 - 2B \quad 19$$

$$A = \frac{A_0}{2} \cdot (1 + e^{-4k_2 A_0 t}) \quad 20$$

BASIC-Programm zur Durchfuehrung der schrittweisen Integration und gleichzeitigen Zeichnung der auf diese Weise berechneten Kurve

```
10 SCALE -1,150,-0.001,0.02
20 AO=0.0198
30 B=0
40 C=0
50 A=AO
60 K1=13
70 K3=0.013
80 K2=4*K1
90 S=0.1
100 FOR T=0 TO 150 STEP S
110 D3=(-K1*A^2+K2*B*C-0.001*A)*S
120 A=A+D3
130 C=(AO-A)/2*EXP(-T*0.005)
140 B=(AO-A)/2*EXP(-T*0.013)
150 PLOT T,B
160 NEXT T
170 END
```

BASIC - Programm zur Berechnung der Fehlerquadratsummen und Standardabweichungen zwischen den gemessenen und berechneten Werten aus den HFC-Untersuchungen* :

```

10 DISP "ANZAHL DER WERTEPAARE=";
20 INPUT N
30 K3=1.3E-02
40 K4=1E-03
50 K5=5E-03
60 FOR K1=10 TO 15 STEP 0.5
70 AO=0.0198
80 PRINT
90 PRINT
100 WRITE (15,*)"Fehlerquadratsummen fuer 317/I/30 mit den Konstanten : "
110 WRITE (15,*)"Ao="AO,"K3="K3;"K4="K4;"K5="K5
120 PRINT
130 S=0.1
140 S1=0
150 S2=0
160 T=0
170 F1=0
180 F2=0
190 A=AO
200 B=0
210 C=0
220 K2=4*K1
230 FOR I=1 TO N
240 READ X
250 FOR T=T TO X STEP S
260 D1=(-K1*A^2+K2*B*C-K4*A)*S
270 A=A+D1
280 B=(AO-A)/2*EXP(-T*K3)
290 C=(AO-A)/2*EXP(-T*K5)
300 NEXT T
310 READ Y
320 F1=F1+(Y/5-A)^2
330 READ Z
340 F2=F2+(Z/5-B)^2
350 S1=SQR(F1/(N-2))
360 S2=SQR(F2/(N-2))
370 IF I=N THEN 390
380 NEXT I
390 WRITE (15,420)F1,F2,F1+F2,S1,S2
400 RESTORE
410 NEXT K1
420 FORMAT F5.2,2X,E10.3,X,E10.3,X,E10.3,2X,E10.3,X,E10.3
430 DATA 2,0.0692,0.0165,2.5,0.0625,0.0197,3,0.0585,0.0225,3.5,0.056
440 DATA 0.0235,4,0.0549,0.0246,4.5,0.0541,0.0246,5,0.0515,0.0239
450 DATA 8.1,0.0471,0.0209,19,0.052,0.0207,19.5,0.0491,0.0208,20,0.0493
460 DATA 0.0206,21.9,0.0489,0.0202,24.4,0.0494,0.0199,26.4,0.0473,0.0189
470 DATA 28.9,0.0444,0.0172,43,0.042,0.014,47,0.0419,0.0141,57,0.0334
480 DATA 0.008,68,0.0342,0.0095,68.7,0.0387,0.0111,75,0.0326,0.0106,116
490 DATA 0.023,0.005,142,0.0205,0.004,143,0.0218,0.0038,144,0.0219,0.004
500 END

```

*Hochdruckfluessigchromatographie = HFC

Literaturverzeichnis:

- 1) E.E.Reid, Organic Chemistry of Bivalent Sulfur, Bd. III, Chemical Publishing Co., New York, 1958
- 2) A.J.Parker, N.Kharasch, Chem. Rev., 59, 583 (1959)
- 3) A.Schönberg, M.Z.Barakat, J.Chem. Soc., 1949, 892
- 4) O.Foss, Acta Chem. Scand., 1, 307 (1947)
- 5) A.Schönberg, A.Stephenson, H.Kaltschmitt, E.Pettersen, H.Schulten, Ber, dtsh. chem. Ges., 66, 237 (1933)
- 6) H.Hauptmann, B.Wladislaw, J. Amer. Chem. Soc., 72, 710 (1950)
- 7) E.W.McClelland, L.A.Warren, J. Chem. Soc., 137, 1095 (1930)
- 8) R.M.Pierson, A.J.Constanza, A.H.Weinstein, J.Polymer Sci., 17, 221 (1955)
- 9) M.S.Kharasch, W.Nudenberg, T.H.Meltzer, J.Org. Chem., 18, 1233 (1953)
- 10) W.E.Lyons, Nature, 162, 1004 (1948)
- 11) L.Bateman, C.G.Moore, M.Porter, J. Chem. Soc., 1958, 2866
- 12) G.Leandri, A.Tundo, Ann. Chim. (Rom), 44, 63 (1954)
- 13) J.P.Danehy, Mechanisms of Reactions of Sulfur Compounds, 2, 69 (1967)
- 14) A.J.Parker, N.Kharasch, J. Amer. Chem. Soc., 82, 3071 (1960)
- 15) J.P.Danehy, Int. J. Sulfur Chem., B, 6, 103 (1971)
- 16) J.P.Danehy, W.E.Hunter, J. Org. Chem., 32, 2047 (1967)
- 17) J.P.Danehy, K.M.Parameswaran, J. Org. Chem., 33, 586 (1968)
- 18) O.Gawron, G.Odstrechel, J. Amer. Chem. Soc., 89, 3263 (1967)
- 19) L.Field, T.C.Owen, R.R.Crenshaw, A.W.Bryan, J.Amer. Chem. Soc., 83, 4415 (1961)

- 20) L.Field, R.R.Crenshaw, A.Ferretti, H.Haerke, Annual Progress Report Nr. 1 (1.7.1961 - 30.6.1962), Vanderbilt Univ., Nashville; Nuclear Science Abstracts, 17, 24878
- 21) J.D.Buckman, R.R.Crenshaw, A.Ferretti, Interim Research Report Nr. 15 (1.4.1963 - 30.6.1963), Vanderbilt Univ., Nashville; Nuclear Science Abstracts, 17, 35598
- 22) J.D.Buckman, H.J.Kim, W.B.Lacefield, Interim Research Report Nr. 17 (1.10.1963 - 31.12.1963), Vanderbilt Univ., Nashville; Nuclear Science Abstracts, 18, 15895
- 23) R.B.Barbee, J.D.Buckman, H.K.Kim, Interim Research Report 18 (1.1.1964 - 31.3.1964), Vanderbilt Univ., Nashville; Nuclear Science Abstracts, 18, 31260
- 24) D.Cavallini, R.Modovi, B.Giovanella, C.DeMarco, Science, 131, 1441 (1960)
- 25) J.K.Kim, K.M.Caserio, J. Amer. Chem. Soc., 96, 1930 (1974)
- 26) A.Fava, A.Iliceto, E.Camera, J.Amer. Chem. Soc., 79, 833, (1957)
- 27) A.Fava, G.Reichenbach, U.Peron, J. Amer. Chem. Soc., 89, 6696 (1967)
- 28) D.N.Harpp, T.G.Back, J. Org. Chem., 38, 4328 (1973)
- 29) L.E.Overman, J.Smoot, J.D.Overman, Synthesis 1974, 59
- 30) K.S.Boustani, A.B.Sullivan, Tetr. Lett., 41, 3547 (1970)
- 31) D.N.Harpp, D.K.Ash, Tetr.Lett, 41, 3551 (1970)
- 32) M.Behforouz, J.E.Kerwood, J. Org. Chem., 34, 51 (1969)
- 33) M.Furukawa, T.Suda, S.Hayashi, Synthesis, 1974, 282
- 34) L.Field, Synthesis 1972, 110

- 35) L.Field, P.M.Giles, J. Org. Chem., 36, 309 (1971)
- 36) L.Field, W.S.Hanley, J. Org. Chem., 36, 2735 (1971)
- 37) N.E.Heimer, L.Field, J. Org. Chem., 35, 3012 (1970)
- 38) J.Brois, J.F.Pilot, J. Amer. Chem. Soc., 92, 7629 (1970)
- 39) I.B.Douglass, J.A.Douville, J. Org. Chem., 25, 2221 (1960)
- 40) H.Brintzinger, M.Langheck, Chem. Ber., 86, 557 (1953)
- 41) H.Brintzinger, K.Pfannstil, Chem. Ber., 83, 87 (1950)
- 42) E.Schneider, Chem. Ber., 84, 911 (1951)
- 43) Y.Abe, T.Nakabayashi, J.Tsurugi, Bull. Chem. Soc. Jap.,
46, 1898 (1973)
- 44) I.B.Douglass, R.V.Norton, J. Org. Chem., 34, 1803 (1969)
- 45) H.Böhme, E.Schneider, Ber. dtsh. chem. Ges., 76, 483
(1943)
- 46) C.G.Moore, M.Porter, J. Chem. Soc., 1958, 2890
- 47) J.P.Danehy, K.N.Parameswaran, Chem. Eng. Data, 13, 386
(1968)
- 48) M.Schmidt, Anorganische Chemie I, Hochschultaschenbücher-
Verlag, Mannheim, 1967
- 49) K.Dimroth, in D'Ans-Iax, Taschenbuch für Chemiker und
Physiker, Springer-Verlag, Berlin, 1964
- 50) Z.M.Bacq, Int. J. Sulfur Chem., B, 6, 95 (1971)
- 51) A.Pihl, L.Eldjahn, Pharmacol. Rev., 10, 437 (1958)
- 52) Z.M.Bacq, Chemical Protection Against Ionizing Radiation,
Ch. Thomas, Springfield, Ill., 1965, S. 328
- 53) R.Schiller, R.Otto, Ber. dtsh. chem. Ges., 9, 1673 (1876)
- 54) Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4. Auflage,
Band IX, Seiten 3-915, G.Thieme Verlag, Stuttgart, 1955

- 55) siehe 54, da S.73
- 56) siehe 54, da S.272
- 57) R.G.Harvey, H.I.Jakobson, E.V.Jensen, J. Amer. Chem. Soc., 85, 1618 (1963)
- 58) D.T.McAllan, T.V.Cullum, R.A.Fidler, J. Amer. Chem. Soc., 73, 3630 (1951)
- 59) F.Lagoutine, J.Legraud, Y.LeGallic, Int. J. Appl. Radiat. Isotop, 20, 868 (1969)
- 60) H.L.Otto, M.Winand, Int. J. Appl. Radiat. Isotop., 12 130 (1961)
- 61) E.Ciuffarin, W.A.Pryor, J. Amer. Chem. Soc., 86, 3621 (1964)
- 62) A.B.Ryle, F.Sanger, Biochem. J., 60, 535 (1955)
- 63) A.Schöberl, E.Ludwig, Ber. dtsh. chem. Ges., B, 70, 1422 (1937)
- 64) G.Jung, M.Ottndad, Chemiker Zeitung, 98, 147 (1974)
- 65) A.Fregda, Arkiv. Kemi, Mineral., Geol., 12, A, No. 13 (1937)
- 66) N.A.Rosenthal, Dissertation, Polytechnic Inst. of Brooklyn, Brooklyn, New York, 1956; C.A. 50, 12569 (1956)
- 67) T.Bersin, J.Steudel, Ber. dtsh. chem. Ges., B, 71, 1015 (1938)
- 68) A.Cohen, A.King, W.I.Strangeways, J. Chem. Soc., 1932, 48
- 69) L.Eldjahn, A.Pihl, J. Amer. Chem. Soc., 79, 4589 (1953)
- 70) E.Blasius, H.Wagner, Chemiker Zeitung, 98, 154 (1974)
- 71) H.Möckel, M.Bonifacic, K.D.Asmus, J. Phys. Chem., 78, 282 (1974)
- 72) I.M.Kolthoff, W.Stricks, J. Amer. Chem. Soc., 72, 1952 (1950)

- 73) I.M.Kolthoff, W.Stricks, R.C.Kapor, J. Amer. Chem. Soc.,
77, 4733 (1955)
- 74) I.M.Kolthoff, W.Stricks, N.Tanaka, Anal. Chem., 26, 299
(1954)
- 75) I.M.Kolthoff, W.Stricks, J. Amer. Chem. Soc.,
74, 4646 (1952)
- 76) E.Schram, R.Lambaert, Anal. Chim. Acta, 17, 417 (1957)
- 77) W.A.Cramer, J.P.W.Houtman, R.O.Koch, G.J.Piet,
Int. J. Appl. Radiat. Isotop., 17, 97 (1966)
- 78) R.Sokkanen, A.Saure, S.Pesonen, Atompraxis, 15, 42 (1969);
Nuclear Science Abstracts, 23, 21966
- 79) D.Modes, K.Becher, G.Schindler, Isotopenpraxis,
5, 393 (1969); Nuclear Science Abstracts, 24, 13990
- 80) J.Tonzetich, Anal. Biochem., 47, 584 (1972); Nuclear
Science Abstracts, 26, 47710
- 81) R.Kansky, H.Pluciennik, Nukleonika, 17(9), 459 (1972)
- 82) R.Kansky, H.Pluciennik, Nukleonika, 17(10), 509 (1972)
Für 81 und 82 findet sich eine Kurzfassung in Nuclear
Science Abstracts, 27, 11865 bzw. 27, 19687; außerdem
liegt mir die Übersetzung aus dem Polnischen vor.
- 83) D.R.Hoog, A.Robertson, Tetr. Lett., 43, 3783 (1974)
- 84) H.-D.Försterling, Mathematik für Naturwissenschaftler I,
Vorlesungsskriptum WS 1971/72, Univ. Marburg, Verlag
Görich und Weiershäuser, Marburg, Seiten 231-254
- 85) G.Stark, Mathematik für Naturwissenschaftler II,
Vorlesungsskriptum WS 1972/73, Univ. Marburg
- 86) K.Schwetlik, Kinetische Methoden zur Untersuchung von
Reaktionsmechanismen, 1971, VEB Deutscher Verlag der
Wissenschaften, Berlin

- 87) A.N.Martin, J.Swarbrick, A.Camarata, Physical Pharmacie, 1969, Lea+Febiger, Philadelphia
- 88) A.A.Frost, R.G.Pearson, Kinetik und Mechanismus, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße, 1963
- 89) E.Fromm, A.Forster. Ann. 394, 339 (1912)
- 90) T.J.Wallace, H.Pobiner, J.E.Hofmann, A.Schriesheim, J.Chem. Soc., 1965, 1271
- 91) J.P.Danehy, V.J.Elia, J. Org. Chem., 36, 1394 (1971)
- 92) J.P.Danehy, J.A.Kreuz, J. Amer. Chem. Soc., 83, 1109 (1961)
- 93) E.G.Howard, J.Org. Chem, 27, 2212 (1962)
- 94) A.Ohno, T.Koizumi, G.Tsuchihashi, Tetr. Lett. 1968, 2083
- 95) R.Mayer, E.Schinke, P.Rosmus, S.Scheithauer, J.Prakt. Chem., 312, 767 (1970)
- 96) J.Fabian, H.Viola, R.Mayer, Tetrahedron 23, 4323 (1967)
- 97) D.H.R.Barton, G.Page, D.A.Widdowson, Chem. Comm.,1970,1466
- 98) T.L.Moore, D.E.O'Connor, J. Org. Chem., 31, 3587 (1966)
- 99) J.Wilke, Privatmitteilung, Marburg,1976
- 100) B.I.Stepanov, V.Ya.Rodionov, T.A.Chibisova, Zh.Org.Khim., 10(1), 79 (1974); Cheminform, 5(19), 92 (1974)
- 101) Th. Wieland, H.Schwahn, Chem. Ber., 89, 421 (1956)
- 102) F.Fehér, M.Baudler, Z. Elektrochem., 47, 844 (1941)
- 103) J.A.Barltrop, P.M.Hayes, M.Calvin, J. Amer. Chem. Soc., 76, 4348 (1954)
- 104) C.Bergson, Arkiv Kemi, 18, 409 (1961)
- 105) H.Bock, G.Wagner, Angew., 84, 119 (1972)
- 106) R.R.Fraser, G.Boussard, J.K.Saunders, J.Amer. Chem. Soc., 93, 3822 (1971)

- 107) N.Kharasch, S.J.Potempa, H.L.Wehrmeister, Chem. Rev.,
39, 269 (1946)
- 108) F.A.Drahowzal, in "Organic Sulfur Compounds", Band I,
N.Kharasch (Herausg.), Pergamon Press Inc., New York, 1961
- 109) E.Kühle, "The Chemistry of Sulfenic Acids", G.Thieme
Verlag, Stuttgart, 1973
- 110) A.Meuwsen, H.Gebhardt, Ber. dtsch. chem. Ges.,
70, 792 (1937)
- 111) H.Reinboldt, E.Motzkus, Ber. dtsch. chem. Ges.,
72, 657 (1939)
- 112) I.B.Douglass, J.Org. Chem., 24, 2004 (1959)
- 113) I.B.Douglass, A.Koop, J.Org. Chem., 27, 1398 (1962)
- 114) S.Bravermann, C.Simons, Mech. of React. of Sulfur
Compounds, 2, 101 (1967)
- 115) S.Bravermann, D.Reismann, Tetr. Lett. 1973, 3563
- 116) G.Giles, Chem. Comm., 1974, 409
- 117) G.Giles, Can. J. Chem., 54, 537 (1976)
- 118) J.H.Wood, R.W.Bost, J. Amer. Chem. Soc., 59, 1011 (1937)
- 119) M.v.Ardenne, Z.Naturf., XXII b, 1291 (1967)
- 120) H.Viola, Diss. Dresden, 1969
- 121) S.Scheithauer, Diss. Dresden, 1966
- 122) M.Eto, Tetr. Lett., 1971, 4263
- 123) Y.Araki, A.Kaji, Bull. Chem. Soc. Jap., 43, 3214 (1970)
- 124) E.G.Miller, D.R.Rayner, H.T.Thomas, K.Mislow, J. Amer.
Chem. Soc., 90, 4866 (1968)
- 125) K.O.Hiller, B.Masloch, H.J.Möckel, Z.Anal. Chem.,
280, 293 (1976)

- 126) H.P.Koch, J. Chem. Soc., 1949, 387
- 127) H.P.Koch, J. Chem. Soc., 1949, 395
- 128) H.P.Koch, J. Chem. Soc., 1949, 401
- 129) F.Fehér, H.Münzner, Chem. Ber., 96, 1131 (1963)
- 130) E.Campaigne, J.Tsurugi, W.W.Meyer, J. Org. Chem.,
26, 2487 (1961)
- 131) G.A.Bray, Anal. Biochem., 1, 279 (1960)

Lebenslauf

- 15.7.1945 Geboren als Sohn des Apothekers Dr.rer. nat. et mag.pharm. Johann Koehler und seiner Ehefrau, der Kinderärztin Dr.med. Stefanie, geb. Czastka in Marienbad, Kreis Eger, CSSR.
- 4.9.1952 - 19.7.1956 Besuch der Klarenangerschule in Regensburg
- 4.9.1956 - 20.7.1965 Besuch des Albrecht-Altdorfer-Gymnasiums Regensburg
- 20.7.1965 Abitur
- 1.10.1965 - 17.11.1966 Praktikum in der Marien-Apotheke in Regensburg
- 18.11.1966 - 30.9.1967 Praktikum in der Marien-Apotheke in Neukirchen b.Hl.Blut
- 6.9.1967 Pharmazeutische Vorprüfung
- WS 1967/68 - SS 1970 Pharmaziestudium an der Julius-Maximilians-Universität in Würzburg
- 16.10.1970 Pharmazeutisches Staatsexamen
- 1.11.1970 - 30.4.1971 Kandidatenzeit in der Marien-Apotheke in Neukirchen b.Hl.Blut
- SS 1971 - WS 1974/75 Chemiestudium an der Philipps-Universität in Marburg
- 18.2.1975 Diplom in Chemie
- 1.5.1971 - 28.2.1974 Wissenschaftlicher Mitarbeiter im Institut für Kernchemie an der Philipps-Universität in Marburg
- 21.4.1972 Heirat mit der Lebensmittelchemikerin Hildgard Walk aus Bad Hersfeld
- 1.3.1975 Beginn der vorliegenden Dissertation am Pharmazeutischen Institut der Philipps-Universität in Marburg unter der Leitung von Herrn Professor Dr. Dr. h.c. H.Böhme
- 1.3.1975 - 31.3.1977 Wissenschaftlicher Angestellter am Pharmazeutischen Institut in Marburg
- 23.8.1976 Geburt einer Tochter

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren:

Aurich, Bäßler, Berndt, Böhme, Brandt, Briegleb, Brieskorn,
Czygan, Dimmling, Dimroth, Döll, Eicher, Försterling, Freundt,
Grahn, Haake, Hein, Hentschler, Hink, Hoffmann, Hünig, Lange,
Luck, Maier, Märkl, Patzelt, Perst, Reichardt, Riehl, Rödiger,
Scheer, Schmidt, Seelkopf, Simonis, Starke, Trendelenburg,
Tunmann, Volk, Wichtl

